

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Somatrogon (Ngenla)

Indication : Dans le traitement prolongé du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène (déficit en hormone de croissance) chez l'enfant.

Promoteur : Pfizer Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Ngenla?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Ngenla dans le traitement du déficit en hormone de croissance, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Ngenla ne doit être remboursé que chez l'enfant impubère âgé d'au moins trois ans qui a reçu un diagnostic confirmé de déficit en hormone de croissance.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Ngenla doit être prescrit par un endocrinologue pédiatre, et son coût ne doit pas dépasser celui du traitement par la somatotropine la moins chère.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Deux essais cliniques démontrent que Ngenla améliore les résultats en matière de croissance. Entre autres, il augmente la croissance annuelle en taille d'un enfant, sans accélérer de façon excessive le développement osseux (en années) par rapport à l'âge chronologique, selon une évaluation radiographique. De plus, les données probantes issues de ces essais indiquent que le médicament est aussi efficace que Genotropin pour augmenter la croissance en taille d'un enfant après 12 mois de traitement.
- Rien ne semble justifier un éventuel surcoût de Ngenla par rapport à un produit à base de somatotropine (dont Genotropin) dans le traitement du déficit en hormone de croissance.
- D'après les prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement est de 1 965 211 \$.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le déficit en hormone de croissance?

On parle de déficit en hormone de croissance lorsqu'il n'y a pas assez de cette hormone dans le corps. Les enfants atteints sont très petits, mais leurs proportions corporelles sont normales. Sans traitement, ils n'atteindront pas leur taille adulte normale. On ignore combien de gens au Canada souffrent de cette affection. Au Royaume-Uni, la prévalence du déficit en hormone de croissance est estimée à 1 enfant sur 3 500 à 4 000.

Besoins non comblés en contexte de déficit en hormone de croissance

Plusieurs traitements sont autorisés au Canada pour traiter le déficit en hormone de croissance, mais ils s'administrent tous par injection quotidienne. Il arrive que des patients ne prennent pas leur médicament conformément à l'ordonnance en raison de l'anxiété et de la douleur associées aux injections, de la fréquence des injections, de l'aspect peu pratique de l'entreposage et de la manipulation du médicament, ou simplement d'oublis. Il existe un besoin de traitements qui auraient une meilleure observance thérapeutique, et un traitement à administration hebdomadaire pourrait répondre à ce besoin.

Combien coûte Ngenla?

Le traitement par Ngenla devrait coûter annuellement environ 9 684 \$ par patient, si l'on suppose un poids corporel de 19,3 kg et que l'on tient compte du gaspillage de produit inutilisé.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le somatogon dans le traitement prolongé du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène (déficit en hormone de croissance, ou DHC) chez l'enfant, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Deux essais cliniques randomisés de phase III avec traitement de référence (CP-4-006 et CP-4-009) portant sur des enfants impubères atteints de DHC âgés d'au moins trois ans démontrent que, pour ce qui est du critère d'évaluation de l'efficacité qu'est la vitesse de croissance en taille à 12 mois, le traitement par le somatogon est non inférieur (CP-4-006) ou comparable (CP-4-009) à Genotropin. Dans l'essai CP-4-006, la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) pour le somatogon et Genotropin en ce qui concerne la vitesse de croissance après 12 mois de traitement est de 0,33 cm par année (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,24 à 0,89), ce qui confirme que le somatogon est non inférieur à Genotropin, la limite inférieure de l'IC étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie, soit -1,8 cm par année. Dans l'essai CP-4-009, la DMMC entre le somatogon et Genotropin pour ce qui est de la vitesse de croissance en taille après 12 mois de traitement est de 1,79 cm par année (IC à 95 % de 0,97 à 2,61), ce qui indique que le somatogon est comparable à Genotropin, la différence entre les groupes dépassant la marge estimée de -1,8 cm par année. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'est pas évaluée dans l'essai CP-4-009, et n'est évaluée que dans certains centres de l'essai CP-4-006; on déplore une grande quantité de données manquantes, de sorte que l'incidence du somatogon sur la QVLS est incertaine.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le somatogon et les prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le somatogon pourrait être plus ou moins cher que divers produits à base de somatotropines. Les données probantes cliniques disponibles laissent croire qu'il est non inférieur à la somatotropine (Genotropin). Ainsi, rien ne semble justifier un surcoût pour le somatogon.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Les patients admissibles sont les enfants impubères âgés d'au moins trois ans ayant reçu un diagnostic de DHC isolé ou d'insuffisance en hormone de croissance accompagnée d'une carence en d'autres hormones hypophysaires.	Les patients admis aux essais CP-4-006 et CP-4-009 sont les enfants impubères âgés d'au moins trois ans atteints de DHC isolé ou d'insuffisance en hormone de croissance accompagnée d'une carence en d'autres hormones hypophysaires.
Arrêt	
2. Le traitement par le somatrogon cesse dans les éventualités suivantes : 2.1 la vitesse de croissance en taille est de moins de 2 cm par année et l'âge osseux est supérieur à 16 ans chez les garçons et à 14 ans chez les filles; 2.2 il y a soudure des plaques de croissance épiphysaires.	Conformément aux guides de pratique clinique et à la pratique clinique au Canada, le clinicien expert mentionne que, chez les enfants atteints de DHC, le traitement par une hormone de croissance recombinante cesse en cas de soudure des plaques épiphysaires, ou de l'atteinte d'un âge osseux de plus de 16 ans chez les garçons et de 14 ans chez les filles avec une vitesse de croissance en taille de moins de 2 cm par année.
Prescription	
3. Le patient est suivi par un endocrinologue pédiatre.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de DHC pour veiller à ce que le somatrogon soit prescrit aux patients chez qui il est le plus approprié. En outre, plusieurs produits à base d'hormone de croissance recombinante peuvent être envisagés au moment de choisir le traitement qui convient le mieux. Les endocrinologues pédiatres sont les mieux placés pour faire ce choix.
Prix	
4. Le cout du somatrogon pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de la somatotropine la moins chère remboursée dans le traitement du DHC.	Il n'y a pas de données probantes cliniques indiquant que le somatrogon serait supérieur à Genotropin en ce qui concerne les gains en taille au cours de la période sur laquelle portent les données d'observations, et il n'y a pas de données sur l'efficacité clinique comparative à long terme. Les données probantes disponibles ne suffisent pas à justifier un surcout pour le somatrogon par rapport aux somatotropines remboursées dans le traitement du DHC, dont Genotropin.
Faisabilité de l'adoption	
5. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CCEM et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition	Considérations et conseil
1	Le clinicien expert souligne que le traitement par somatrogon peut être amorcé chez les patients atteints de DHC n'ayant encore jamais été traités ou chez ceux ayant déjà reçu une hormonothérapie substitutive à base de somatotropine. Cependant, le CCEM déplore l'absence de données probantes sur les conséquences du passage d'une autre hormone de substitution au somatrogon, tous les patients participant aux essais CP-4-006 et CP-4-009 étant vierges de tout traitement.
2	Le clinicien expert mentionne au CCEM que la réponse au traitement doit être évaluée tous les trois ou quatre mois chez les jeunes enfants dont on s'attend à ce qu'ils grandissent rapidement, puis tous les six mois chez les enfants d'âge scolaire, et enfin tous les quatre à six mois à l'âge de la puberté.
2.1	Le clinicien expert précise qu'il existe diverses façons d'évaluer l'âge osseux, mais que les deux plus répandues en radiologie sont l'atlas de Greulich et Pyle et la méthode de Tanner et Whitehouse. L'âge osseux ne découle pas d'un calcul, mais plutôt de l'interprétation d'une radiographie de la main gauche sur laquelle on regarde les plaques de croissances des os longs de la main. Cette évaluation donne une idée du potentiel de croissance résiduel.
2.2	Le clinicien expert mentionne que, bien que les plaques de croissance soient pratiquement soudées à un âge osseux de 16 ans chez les garçons et de 14 ans chez les filles, la soudure des plaques de croissance épiphysaires n'est pas synonyme d'âge osseux. De plus, on note une variabilité dans l'âge chronologique auquel la soudure se produit.
3	Le somatrogon pourrait être prescrit selon des modalités semblables à celles d'autres traitements à base d'hormone de croissance recombinante, selon les critères de remboursement des régimes d'assurance médicaments publics.
3	Pour offrir un accès équitable au somatrogon pour les gens qui vivent dans des localités où il n'y a pas d'endocrinologue pédiatre, les rendez-vous virtuels seraient considérés comme acceptables, étant donné que les résultats que sont la taille et les analyses de laboratoire sont objectifs.

Points de discussion

- L'injection quotidienne d'une hormone de croissance recombinante pourrait avoir un effet néfaste important sur la QVLS, à la fois pour l'enfant et pour le fournisseur de soins. Comme le somatrogon s'administre à raison d'une injection par semaine, il pourrait améliorer la QVLS et l'adhésion thérapeutique; cependant, la QVLS et les autres résultats rapportés par les patients ne sont pas évalués par l'essai CP-4-009 et ne sont pas évalués en bonne et due forme par l'essai CP-4-006 (ils ne sont évalués que dans certains centres). Il manque de grandes quantités de données, et aucune différence minimale d'importance n'est repérée dans la documentation publiée; ainsi, on ignore l'effet du somatrogon sur la QVLS.
- À la lumière des observations des cliniciens, le CCEM se penche sur le fait que les injections quotidiennes peuvent être difficiles pour certains patients et leurs familles. L'essai C0311002, conçu pour évaluer le fardeau associé aux injections hebdomadaires de somatrogon et aux injections quotidiennes de Genotropin, constate que la proportion de patients disant préférer le somatrogon est supérieure à la proportion disant préférer Genotropin. L'interprétation des résultats de cet essai est toutefois limitée par son devis

ouvert ainsi que par l'absence de données probantes dans la documentation sur la validité, la sensibilité ou la différence minimale d'importance des questionnaires utilisés.

- L'incidence d'évènements indésirables liés à l'injection est supérieure chez les patients recevant le somatrogon que chez ceux recevant Genotropin; cependant, cette incidence supérieure n'est pas associée à un plus grand taux d'abandons du traitement.
- Il est nécessaire de réserver la prescription du traitement aux endocrinologues pédiatres, parce que le déficit en hormone de croissance idiopathique primaire peut être difficile à diagnostiquer et qu'on veut réduire la possibilité d'utilisation hors indication dans le traitement d'autres affections pour lesquelles on a recours à des produits à base d'hormone de croissance recombinante à administration quotidienne, comme l'insuffisance rénale chronique, le syndrome de Turner, la petite taille idiopathique, le syndrome de Prader-Willi et le déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte. De plus, il n'y a pas de données probantes sur les effets du somatrogon chez les patients ayant un diagnostic de déficit en hormone de croissance découlant d'une autre affection.
- Les données probantes disponibles actuellement sont limitées par le petit nombre de patients participant aux essais et par l'importante variabilité dans la croissance en taille. Des données probantes issues d'essais portant sur un plus grand échantillon et une période plus longue procureraient une plus grande certitude en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité du somatrogon.

Contexte

Le somatrogon est autorisé par Santé Canada dans le traitement prolongé du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène (déficit en hormone de croissance) chez l'enfant. Il s'agit d'un analogue de l'hormone de croissance humaine modifié à action prolongée et d'une nouvelle entité moléculaire dont les propriétés de liaison au récepteur et le mécanisme d'action sont semblables à ceux de l'hormone de croissance humaine. Le somatrogon est offert en stylo prérempli pour administration sous-cutanée dans un dispositif jetable à doses multiples, en deux teneurs, soit 24 mg dans 1,2 ml de solution stérile (20 mg/ml) ou 60 mg dans 1,2 ml de solution stérile (50 mg/ml). La posologie autorisée par Santé Canada est de 0,66 mg/kg de poids corporel en injection sous-cutanée une fois par semaine.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- une revue systématique portant sur deux ECR menés auprès d'enfants impubères atteints de DHC;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement du DHC;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Voici les objectifs les plus importants du traitement idéal : optimiser la taille adulte, restaurer les fonctions métaboliques qui déclinent en contexte de DHC, et optimiser la qualité de vie. Certains enfants sont aussi atteints d'autres déficits en hormones hypophysaires, comme l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénale et la carence en gonadotrophine; ils devraient se voir offrir une hormonothérapie de remplacement appropriée pour pallier ces déficits et optimiser la croissance. L'hormone de croissance est une importante hormone de contre-régulation dans la régulation de la glycémie. Elle aide en outre à améliorer le tonus musculaire, et a des effets anaboliques sur les os. Bien que ces bienfaits ne fassent pas partie des indications principales du remplacement de l'hormone de croissance, ils sont appréciés des patients et des médecins.

L'adhésion thérapeutique est une limite importante qui empêche les patients de profiter pleinement des bienfaits des traitements à base d'hormone de croissance recombinante. Les traitements actuels s'administrent par injections sous-cutanées quotidiennes ou quasi quotidiennes (6 jours par semaine), et durent tout au long de l'enfance et de l'adolescence. Ce schéma d'administration quotidienne est peu commode si les patients veulent partir de chez eux (p. ex. pour voyager, rendre visite à des proches, faire du camping), parce qu'ils doivent trouver comment transporter et entreposer le médicament, se souvenir d'apporter le matériel nécessaire (p. ex. aiguilles, embouts de stylo, tampons d'alcool), et interrompre leurs activités pour faire les injections. De plus, ces injections sont douloureuses ou sources d'anxiété chez certains patients. Elles occasionnent du stress pour les familles : tous les soirs, les parents doivent courir après leurs enfants, les trouver, puis les immobiliser pour leur administrer le médicament. Un traitement idéal procurerait un avantage sur le plan de la croissance et des critères d'évaluation métaboliques, et occasionnerait une douleur et une anxiété minimales. Il existe à l'heure actuelle des besoins à combler du fait de l'adhésion thérapeutique sous-optimale des traitements à base d'hormone de croissance recombinante, entraînée par l'anxiété et la douleur associées aux injections, la fréquence des injections, le manque de commodité pour l'entreposage et la manipulation du médicament, ou des oublis.

Le somatogon pourrait être utilisé comme traitement de première intention chez l'enfant atteint de DHC. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données probantes sur ce médicament chez le patient de moins de trois ans. Ainsi, si le diagnostic de DHC est posé chez un bébé ou un très jeune enfant, on commencera le traitement par un produit à administration quotidienne. L'enfant pourra possiblement passer au produit à administration hebdomadaire lorsqu'il aura 3 ans.

Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les patients qui prenaient une hormone de croissance recombinante quotidienne obtiendront vraisemblablement les mêmes bienfaits avec le somatogon en ce qui concerne l'incidence sur la croissance; en outre, le passage à un produit à administration hebdomadaire pourrait améliorer considérablement leur qualité de vie.

Un changement favorable de la vitesse de croissance en taille qui entraînerait une augmentation au score standard indique une réponse favorable au traitement. Une réponse inadéquate après l'amorce du traitement est souvent définie par au moins un des critères suivants : changement dans la vitesse de croissance de moins de 2 cm par année, score standard pour la croissance en taille de moins de 0, changement du score standard pour la

taille de moins de 0,3 par année les premiers 6 à 12 mois de traitement. La taille représentant le critère d'évaluation d'intérêt le plus important, la réponse au traitement devrait être évaluée tous les trois ou quatre mois chez les jeunes enfants dont on s'attend à ce qu'ils grandissent rapidement, puis tous les six mois chez les enfants d'âge scolaire, qui grandissent moins vite, et tous les quatre à six mois à l'âge de la puberté.

Les traitements à base d'hormone de croissance recombinante sont généralement très bien tolérés et sans danger. Les prescripteurs et le personnel infirmier discutent des éventuels effets secondaires et effets indésirables avec les patients et leurs aidants. Dans les rares cas où surviendrait une épiphysiolyse fémorale supérieure ou un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, le traitement par une hormone de croissance est interrompu le temps que cet effet soit traité ou se résorbe. En cas d'intolérance au glucose ou de taux très élevés de facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1), il peut être nécessaire de réduire la dose d'hormone de croissance. On cessera le traitement avant que la croissance soit terminée si le patient et l'aidant ne respectent pas les conseils thérapeutiques, par exemple s'ils ratent leurs rendez-vous, modifient la posologie à leur gré ou refusent de se soumettre aux tests de laboratoire de surveillance recommandés. Habituellement, dans ces circonstances, le prescripteur tentera de comprendre les obstacles au traitement avant de cesser le traitement.

Le somatogon ne doit être prescrit que par des endocrinologues pédiatres ayant accès aux ressources nécessaires pour poser un diagnostic juste de DHC et à un personnel infirmier spécialisé qui s'y connaît en DHC et sera à même d'appuyer les patients ayant besoin d'un traitement.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du somatogon :

- comparateurs pertinents;
- amorçage du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- généralisabilité des populations des essais aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- prestation de soins;
- aspects systémique et économique.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Il y a actuellement sur le marché canadien six traitements à base d'hormone de croissance humaine; tous s'administrent quotidiennement, et il n'y a pas d'autres formules à action prolongée pour les enfants. Il se pourrait que de nouveaux biosimilaires soient mis en vente.	Le CCEM note que tous les produits actuellement en vente sont à administration quotidienne et juge que l'utilisation de Genotropin à titre de comparateur dans les essais est raisonnable. Il est difficile de réaliser une analyse économique, comme la posologie recommandée pour chaque comparateur pourrait changer le coût par patient. Enfin, l'arrivée prochaine de produits biosimilaires pourrait réduire le coût de ces produits à base d'hormone de croissance humaine.
Amorce du traitement	
On constate une certaine variabilité entre les provinces et territoires en ce qui concerne les critères cliniques d'admissibilité pour les produits actuellement remboursés.	Tous les produits actuellement en vente sont à administration quotidienne, et l'utilisation de Genotropin à titre de comparateur dans les essais est raisonnable.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
La plupart des régimes d'assurance médicaments autoriseraient vraisemblablement le renouvellement sans critères particuliers, mais le remboursement cesserait à l'âge adulte.	Une fois le traitement par une hormone de croissance amorcé, il peut être renouvelé tant que le patient ne correspond à aucun des critères de cessation.
Cessation du traitement	
À quel âge faut-il cesser le traitement par le somatogon?	Le CCEM convient avec le clinicien expert que l'âge de cessation du traitement variera considérablement, et qu'un endocrinologue devra statuer sur la poursuite du traitement. On souligne également qu'une fois le traitement amorcé, il devrait se poursuivre jusqu'à ce que la croissance soit considérée comme terminée, ce qui peut être déterminé par la soudure des plaques épiphysaires, ou par l'atteinte d'un âge osseux de plus de 16 ans chez les garçons et de 14 ans chez les filles, avec une vitesse de croissance en taille de moins de 2 cm par année.
Quels critères devraient être pris en considération dans l'évaluation de la nécessité de cesser le traitement? Doit-on s'appuyer sur la vitesse de croissance ou la fusion des plaques de croissance?	À l'instar du clinicien expert, le CCEM estime que, chez les enfants ayant reçu un diagnostic de déficit en hormone de croissance, le traitement par une hormone de croissance recombinante devrait cesser en cas de soudure des plaques épiphysaires, ou de l'atteinte d'un âge osseux de plus de 16 ans chez les garçons et de 14 ans chez les filles, avec une vitesse de croissance en taille de moins de 2 cm par année.
Prescription	
Le somatogon est offert en stylos préremplis à doses multiples aux fins d'une administration hebdomadaire.	Le somatogon serait le seul produit à base d'hormone de croissance recombinante à administration hebdomadaire sur le marché canadien, et un stylo à doses multiples permettrait l'administration du médicament à domicile.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Généralisabilité	
Il y a possibilité d'extension d'indication. S'attend-on à ce que le somatrogon soit prescrit hors indication chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, de syndrome de Turner, de petite taille idiopathique, du syndrome de Prader-Willi ou du déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte?	Il est nécessaire de réserver la prescription du traitement aux endocrinologues pédiatres, parce que le déficit en hormone de croissance idiopathique primaire peut être difficile à diagnostiquer et qu'on veut réduire la possibilité d'utilisation hors indication dans le traitement d'autres affections pour lesquelles on a recours à des produits à base d'hormone de croissance recombinante à administration quotidienne, comme l'insuffisance rénale chronique, le syndrome de Turner, la petite taille idiopathique, le syndrome de Prader-Willi et le déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte. De plus, il n'y a pas de données probantes sur les effets du somatrogon chez les patients ayant un diagnostic de déficit en hormone de croissance découlant d'autres affections.
Prestation de soins	
Bien que le somatrogon s'administre une fois par semaine, les réactions au point d'injection sont l'effet secondaire le plus fréquent, ce qui est non négligeable chez l'enfant. La majeure partie des effets secondaires ne donne pas lieu à un arrêt du traitement.	On dénombre davantage de réactions au point d'injection associées au somatrogon en administration hebdomadaire qu'à Genotropin en administration quotidienne. Il est vrai que les enfants doivent rarement cesser le traitement en raison de ces réactions, et que, habituellement, après une période d'adaptation, les injections quotidiennes peuvent devenir routinières, les patients souhaitant atteindre une plus grande taille à l'âge adulte.
Aspects systémique et économique	
Le gaspillage de médicaments peut être problématique avec les produits à base d'hormone de croissance humaine comme le somatrogon.	Le gaspillage de médicaments n'est pas un problème propre au somatrogon; il faut se pencher sur cet aspect.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Deux essais de phase III sont retenus dans le cadre de la revue systématique (les essais CP-4-006 et CP-4-009).

L'essai CP-4-006 (N = 224) est un essai clinique randomisé multicentrique, à devis ouvert, avec comparateur actif, mené en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et l'innocuité du somatrogon en administration hebdomadaire comparativement à une hormone de croissance en administration quotidienne, Genotropin. Les patients admis sont des enfants impubères atteints de DHC âgés d'au moins 3 ans, et de moins de 11 ans chez les filles et de 12 ans chez les garçons. L'essai CP-4-009 est un essai clinique randomisé multicentrique, à devis ouvert, avec comparateur actif, mené en groupes parallèles, d'une durée de 12 mois, mené au Japon. Il compare l'efficacité et l'innocuité du somatrogon en administration hebdomadaire à celles de Genotropin en administration quotidienne chez des enfants japonais impubères atteints de DHC âgés d'au moins 3 ans, et de moins de 11 ans chez les filles et de 12 ans chez les garçons. Dans les deux essais, les patients sont répartis

aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit des injections sous-cutanées hebdomadaires de somatrogon ou des injections sous-cutanées quotidiennes de Genotropin pendant 12 mois. Au terme de la période de traitement de 12 mois, dans les deux essais, les patients admissibles participent à une phase de prolongation ouverte à un seul groupe durant laquelle ils sont traités par le somatrogon. La phase de prolongation ouverte de l'essai CP-4-009 (ci-après appelée PPO CP-4-009) est résumée dans la section des autres données probantes pertinentes, et les résultats de la phase de prolongation de l'essai CP-4-006 ne sont pas disponibles au moment de la rédaction du présent document.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des essais CP-4-006 et CP-4-009 est la vitesse de croissance en taille annualisée après 12 mois de traitement. Les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires sont la vitesse de croissance en taille à 6 mois, le changement dans le score standard pour la taille à 6 et 12 mois et le changement de la maturation osseuse à 12 mois.

Efficacité

L'objectif principal de l'essai CP-4-006 est de démontrer que la vitesse de croissance en taille annuelle (12 mois) avec le somatrogon en administration hebdomadaire est non inférieure à celle avec Genotropin en administration quotidienne chez les enfants atteints de déficit en hormone de croissance (DHC), et l'objectif principal de l'essai CP-4-009 est de démontrer que la vitesse de croissance en taille annuelle (12 mois) associée au somatrogon en administration hebdomadaire est comparable à celle associée à Genotropin en administration quotidienne chez les enfants atteints de DHC. Dans l'essai CP-4-006, on conclut à la non-infériorité si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence moyenne entre le somatrogon et Genotropin en ce qui concerne la vitesse de croissance en taille annualisée après 12 mois de traitement est d'au moins -1,8 cm. Dans l'essai CP-4-009, on conclut que les traitements sont comparables si la différence moyenne entre le somatrogon et Genotropin pour ce qui est de la vitesse de croissance en taille annualisée après 12 mois de traitement est d'au moins -1,8 cm. Dans l'essai CP-4-006, la DMMC pour la vitesse de croissance en taille après 12 mois de traitement est de 0,33 cm par année (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,24 à 0,89); la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour ce critère est donc supérieure à la marge de non-infériorité préétablie de -1,8 cm par année, ce qui signifie que le somatrogon en administration hebdomadaire est non inférieur à Genotropin en administration quotidienne.

Dans l'essai CP-4-009, la DMMC (somatrogon – Genotropin) pour la vitesse de croissance en taille est de 1,79 cm par année, avec un IC bilatéral à 95 % de 0,97 à 2,61. Comme l'estimation ponctuelle de 1,79 cm par année est supérieure à la marge préétablie de -1,8 cm/année, on conclut que le somatrogon en administration hebdomadaire est comparable à Genotropin en administration quotidienne.

La DMMC pour la vitesse de croissance en taille à 6 mois est de ■ cm par année (IC à 95 % de ■) dans l'essai CP-4-006 et de ■ cm par année (IC à 95 % de ■) dans l'essai CP-4-009. La DMMC pour le changement dans le score standard pour la taille du début de l'étude à 6 mois est de ■ (IC à 95 % de ■) dans l'essai CP-4-006 et de ■ (IC à 95 % de ■) dans l'essai CP-4-009. La DMMC pour le changement dans le score standard pour la taille du début de l'étude à 12 mois est de 0,05 (IC à 95 % de -0,06 à 0,16) dans l'essai CP-4-006 et de ■ (IC à 95 % de ■) dans l'essai CP-4-009. Il est toutefois impossible d'interpréter la signification statistique de ces résultats, comme aucune valeur de p n'est déclarée.

Dans les deux essais, l'avancée de l'âge osseux [REDACTED] avancée de l'âge chronologique; la maturation osseuse moyenne (définie comme étant le rapport entre l'âge osseux et l'âge chronologique) à 12 mois est de [REDACTED] dans les deux groupes d'intervention; cependant, [REDACTED] n'est déclaré.

Dans l'essai CP-4-006, on évalue la QVLS à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie des jeunes de petite taille (QoLISSY, de l'anglais, *Quality of Life in Short Stature Youth*), qui évalue l'incidence de la petite taille sur les enfants, à la fois du point de vue du patient et de ses parents. On évalue également le nombre d'injections réussies par les patients avec le stylo rempli à doses multiples de somatrogon au moyen de l'outil d'évaluation de l'observateur (OAT, pour *Observer Assessment Tool*) et de l'outil d'évaluation du participant (PAT, pour *Participant Assessment Tool*); l'OAT reflète l'évaluation par l'observateur de l'administration à l'aide du dispositif après l'injection de somatrogon par le patient ou l'aidant. Le PAT rend compte de toutes les injections faites par le patient ou l'aidant, et c'est l'utilisateur du dispositif qui y répond, ou un parent/tuteur. Cependant, les analyses du QoLISSY ne sont effectuées que dans certains centres (8 pays, 54 participants du groupe du somatrogon et 63 participants du groupe de Genotropin, ce qui représente respectivement 50 % et près de 55 % des patients). De plus, les analyses concernant d'autres résultats rapportés par les patients ne sont décrites que pour le groupe du somatrogon, les analyses portent sur les patients observés, et on déplore de grandes quantités de données manquantes, ce qui pourrait entraîner un important biais. Enfin, aucune différence minimale d'importance n'a été repérée dans la documentation pour le QoLISSY, l'OAT ou le PAT; il persiste donc une grande incertitude quant à la valeur de ces évaluations pour appuyer le somatrogon.

Innocuité

Dans l'essai CP-4-006, 87,2 % des patients recevant le somatrogon et 84,3 % de ceux recevant Genotropin signalent au moins un événement indésirable; dans l'essai CP-4-009, ces pourcentages sont de [REDACTED] et de [REDACTED]. Dans les deux essais, les événements indésirables les plus fréquents sont la douleur au point d'injection, la rhinopharyngite, la pyrexie et les céphalées. Aucun décès n'est à déplorer dans l'un ou l'autre des essais. Dans l'essai CP-4-006, l'effet néfaste notable le plus souvent signalé est l'évènement lié à une injection, survenu chez [REDACTED] patients du groupe du somatrogon et [REDACTED] patients du groupe de Genotropin. Dans l'essai CP-4-009, parmi les effets néfastes notables fréquemment signalés, l'évènement lié à l'injection est signalé chez 72,7 % des patients recevant le somatrogon. Le clinicien expert se dit préoccupé par le fait que les réactions au point d'injection soient plus courantes avec le somatrogon qu'avec Genotropin. Comme le somatrogon s'administre une fois par semaine et Genotropin, une fois par jour, ces analyses mériteraient d'être approfondies. On ne connaît toujours pas les problèmes d'innocuité à long terme issus de l'essai CP-4-006.

Évaluation critique

Validité interne

Le clinicien expert fait remarquer que le traitement le plus souvent utilisé en contexte de DHC au Canada est Humatrope. L'essai CP-4-006 comme l'essai CP-4-009 ne portent que sur un comparateur actif, Genotropin, bien que d'autres comparateurs soient autorisés et vendus au Canada. Ainsi, on ignore l'efficacité et l'innocuité comparatives du somatrogon par rapport à celles d'autres schémas de somatotropine.

L'essai CP-4-009 ne justifie pas le choix de ses critères de comparabilité préétablis. Bien que ceux-ci soient atteints, on ne peut pas conclure à une démonstration non équivoque de l'équivalence, de la non-infériorité ou de la supériorité du médicament.

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que le déséquilibre dans les caractéristiques de l'âge et du sexe dans l'essai CP-4-009 pourraient influencer sur les résultats sur l'efficacité à l'avantage du somatogon; cependant, les différences d'âge n'auraient pas d'effet sur les résultats observés dans la première année, mais bien sur la taille adulte.

Les essais CP-4-006 et CP-4-009 visent respectivement à établir la non-infériorité et la comparabilité du somatogon par rapport à Genotropin. Une fois la non-infériorité établie, des analyses des critères d'évaluation de l'efficacité secondaires sont effectuées. Cependant, ces critères ne font pas partie d'un plan d'analyse statistique hiérarchique, et ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples; enfin, aucune valeur de p statistiquement significative n'est présentée. [REDACTED]

L'essai CP-4-006 rend compte de la QVLS et d'autres résultats rapportés par les patients; cependant, les outils d'évaluation de ces critères ne sont utilisés que dans certains centres et auprès d'un petit échantillon, ce qui pourrait fausser les résultats sur l'efficacité, comme il s'agissait d'un essai ouvert. Par ailleurs, seule une analyse de scénario complet a été réalisée sur ces données; or, en raison de cette approche, différents sous-ensembles de patients feraient l'objet d'un risque accru de biais à chaque moment d'évaluation. Aucune différence minimale d'importance n'est répertoriée dans la documentation publiée pour le QoLISSY ou pour l'OAT et le PAT.

Validité externe

Le clinicien expert estime que, d'après les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients au début de l'essai, on pourrait assez bien généraliser les résultats de la population étudiée aux patients canadiens. Cependant, le clinicien juge que l'âge d'inclusion des deux essais, soit d'au moins trois ans, ne reflète pas la pratique clinique au Canada, où le DHC serait détecté à la petite enfance. De plus, on souligne que 20 % de la cohorte de l'essai CP-4-006 est d'origine asiatique, une proportion supérieure à celle de la population canadienne. Le clinicien expert mentionne aussi que le nombre de personnes des Premières nations traité au Canada est sous-estimé dans les deux essais. De plus, la proportion de patients dont le taux d'hormone de croissance maximal est d'au moins 7 ng/dl est supérieure à la proportion observée dans la pratique clinique canadienne.

Les traitements par hormone de croissance durent longtemps; ainsi, bien que le critère d'évaluation primaire de l'essai soit satisfait, en l'absence de données comparatives sur l'innocuité et l'efficacité à long terme, on est limité dans l'interprétation de l'importance clinique à long terme du somatogon.

Autres données probantes pertinentes

Description de l'étude C0311002

L'essai C0311002 (N = 87) est un essai croisé ouvert avec répartition aléatoire, multicentrique, en deux périodes mené auprès d'enfants atteints de DHC âgés de moins de 18 ans, mais d'au moins 3 ans. Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant deux différentes séquences de médicaments (séquence 1, séquence 2). Les patients recevant la séquence 1 reçoivent une somatotropine en administration quotidienne pendant 12 semaines, puis le somatogon en administration hebdomadaire pendant 12 semaines. Ceux recevant la séquence 2 reçoivent d'abord le somatogon en administration

hebdomadaire pendant 12 semaines, puis une somatotropine en administration quotidienne pendant 12 semaines.

L'objectif premier de l'essai C0311002 est d'évaluer le fardeau associé à l'injection hebdomadaire de somatogon et à l'injection quotidienne de somatotropine (Genotropin). Les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation par les patients et les aidants de l'expérience relative au traitement et l'évaluation des propriétés psychométriques mesurées par les questionnaires d'évaluation des résultats cliniques par une dyade (DCOA, pour *Dyad Clinical Outcome Assessment*). Ces questionnaires en deux parties (DCOA 1 et 2) comprennent une liste exhaustive de questions visant à déterminer le fardeau lié au traitement pour les schémas hebdomadaire et quotidien. Un score faible aux domaines/questions du DCOA 1 est associé à un fardeau léger.

Efficacité

Dans l'essai C0311002, on observe des scores globaux plus élevés (fardeau plus important) à tous les domaines du questionnaire DCOA 1 durant le traitement par Genotropin que durant le traitement par le somatogon, à deux exceptions près : le domaine des signes et symptômes associés à l'injection (évaluation par le patient de 8 ans et plus), et le domaine de l'évaluation des signes (évaluation par l'aidant pour les enfants de moins de 8 ans). Le score global déclaré pour ces deux domaines ne laisse pas entrevoir de préférence pour l'un ou l'autre des traitements. Le critère d'évaluation principal de l'essai C0311002 démontre que le fardeau du traitement, évalué à l'aide du questionnaire sur l'interférence avec la vie du patient (Patient Life Interference), associé à l'administration hebdomadaire de somatogon est moins grand que celui associé à l'administration quotidienne de Genotropin. La DMMC pour le score total de l'interférence globale avec la vie est plus faible (résultat favorable) avec les injections hebdomadaires de somatogon qu'avec les injections quotidiennes de Genotropin. La différence moyenne entre le somatogon et Genotropin est de -15,49 (IC à 95 % de -19,71 à -11,27; $P < 0,0001$).

Les résultats du questionnaire DCOA 2 montrent que la proportion globale de patients répondant au questionnaire disant préférer le somatogon est plus grande que la proportion de patients disant préférer Genotropin. La proportion de patients disant préférer le somatogon et Genotropin à la question sur l'injection du médicament est respectivement de ■ et de ■.

Innocuité

En tout, 38 patients (44,2 %) traités par Genotropin et 47 patients (54,0 %) traités par le somatogon font état d'au moins un événement indésirable (EI). L'EI le plus fréquent est la douleur au point d'injection. Un patient a cessé le traitement en raison d'un événement indésirable; cette personne, qui recevait le somatogon, signalait de la douleur au point d'injection. En ce qui concerne les effets néfastes notables dans cet examen, des événements liés à l'injection sont signalés par ■ des patients recevant Genotropin et ■ de ceux recevant le somatogon.

Évaluation critique

L'objectif principal de l'essai C0311002 est d'évaluer les résultats rapportés par les patients, des critères d'évaluation subjectifs, dans un plan d'étude ouvert, ce qui pourrait fausser considérablement les résultats. Il y a des preuves de la fiabilité de ces critères, mais aucune donnée probante n'en appuie la validité ou la sensibilité, et aucune différence minimale d'importance n'est repérée dans la documentation. De plus, les résultats au

questionnaire DCOA 1 comprennent des valeurs de p , mais les analyses statistiques ne font pas l'objet d'un ajustement visant à tenir compte des analyses multiples, de sorte qu'il existe un risque d'erreur de type I. Les autres critères d'évaluation secondaires sont présentés de façon descriptive. Étant donné ces deux facteurs ainsi que l'absence d'une différence minimale d'importance, il est difficile de déterminer la signification clinique des résultats.

Parmi les réserves associées à l'essai C0311002, on ignore si ses résultats sont généralisables à la population canadienne, et la période d'évaluation est insuffisante.

Description de la phase de prolongation ouverte de l'essai CP-4-009

La PPO CP-4-009 (N = 42), menée selon un devis à un seul groupe, évalue l'efficacité et l'innocuité à long terme du somatrogon chez des enfants impubères japonais. Les patients traités par Genotropin ayant reçu 12 mois de traitement pendant la période principale de l'essai CP-4-009 passent à une dose de 0,66 mg/kg de somatrogon une fois par semaine, et ceux traités par le somatrogon ayant reçu 12 mois de traitement pendant la période principale poursuivent leur traitement par le somatrogon à la même posologie. La PPO devait se poursuivre jusqu'à l'inscription de mise en marché du somatrogon au Japon.

Efficacité

Les critères d'évaluation de l'efficacité décrits sont la vitesse de croissance en taille annualisée et la maturation osseuse, les deux à 24 mois. Ces critères ne font pas partie d'un plan d'analyse statistique préétabli. Le changement moyen (écart-type [ÉT]) entre le début de la phase ouverte et le 24^e mois pour ce qui est de la vitesse de croissance en taille est de [REDACTED] dans le groupe du somatrogon (N = [REDACTED]) et de [REDACTED] dans le groupe de Genotropin (N = [REDACTED]). Le changement moyen (ÉT) entre les valeurs de départ et le 24^e mois pour le score standard pour la taille sont de [REDACTED] [REDACTED] dans le groupe du somatrogon (N = [REDACTED]) et de [REDACTED] dans le groupe de Genotropin (N = [REDACTED]). Le changement moyen entre le début de la phase ouverte et le 24^e mois pour la maturation osseuse est de [REDACTED] dans le groupe du somatrogon (N = [REDACTED]) et de [REDACTED] dans le groupe de Genotropin (N = [REDACTED]).

Les autres critères d'évaluation soulevés dans le protocole d'examen de l'ACMTS ne sont pas étudiés dans la phase ouverte à long terme de l'essai CP-4-009.

Innocuité

L'évènement indésirable le plus souvent signalé est [REDACTED] ([REDACTED] patients recevant le somatrogon et [REDACTED] patients recevant d'abord Genotropin, puis le somatrogon). [REDACTED] patient a fait état de [REDACTED] à titre d'évènement indésirable grave lié au traitement dans le groupe de patients recevant d'abord Genotropin, puis le somatrogon. Aucun décès n'a été déploré, et aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'évènements indésirables.

Évaluation critique

La PPO de l'essai CP-4-009 visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du somatrogon en administration hebdomadaire. Les résultats d'efficacité sont déclarés de façon sélective. Les analyses ne font pas partie d'un plan d'analyse hiérarchique, de sorte que l'effet du somatrogon au 13 mars 2020 (date limite de collecte de données) est considéré comme incertain. Aucune analyse de la QVLS ou d'autres résultats rapportés par les patients n'a été réalisée; ainsi, on ignore l'effet à long terme du somatrogon sur la QVLS. La PPO est menée chez des enfants impubères japonais seulement, et ne comprend aucun patient canadien, ce qui ne reflète pas la pratique clinique canadienne; elle suscite donc des réserves quant à sa généralisabilité. De plus, les patients de moins de 3 ans sont exclus, ce qui

constitue un autre problème quant à la généralisabilité des résultats au contexte canadien. En effet, le clinicien expert consulté par l'ACMTS mentionne que dans la pratique clinique, on voit les patients atteints de DHC dès la petite enfance.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Enfants impubères (de 3 à 11 ans pour les filles; de 3 à 12 ans pour les garçons) atteints de DHC isolé ou d'une insuffisance en hormone de croissance accompagnée d'une carence en d'autres hormones hypophysaires, jamais encore traités.
Traitement	Somatrogon (injection hebdomadaire)
Prix indiqué	Somatrogon, stylo rempli de 24 mg/1,2 ml : 345,84 \$ Somatrogon, stylo rempli de 60 mg/1,2 ml : 864,60 \$
Cout du traitement	À la posologie recommandée de 0,66 mg/kg une fois par semaine, le cout annuel du traitement par le somatrogon est d'environ 9 684 \$, pour un patient pesant 19,30 kg, en tenant compte du gaspillage de produit inutilisé.
Comparateur	Somatotropine (injection quotidienne, cout moyen de tous les produits de marque à base de somatotropine, pondéré selon la part de marché)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critère d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	Maximum de 15 ans (soit jusqu'à l'âge de 18 ans, l'horizon dépendant de l'âge du patient à l'amorce du traitement)
Principale source de données	Essai CP-4-006, un essai croisé randomisé multicentrique de phase III d'une durée de 24 semaines
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Dans son analyse de référence, le promoteur utilise une vitesse de croissance en taille annuelle pour les patients traités par le somatrogon qui est supérieure à la vitesse prévue pour les patients traités par une somatotropine. Cette hypothèse ne correspond pas aux données probantes cliniques disponibles, qui démontrent que le somatrogon est non inférieur à une somatotropine (Genotropin). L'ampleur de l'avantage sur le plan de la qualité de vie associé aux injections hebdomadaires de somatrogon comparativement aux injections quotidiennes de somatotropine pour l'horizon temporel est incertaine.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • La dose administrée est vraisemblablement surestimée pour tous les traitements par somatotropine; elle ne reflète pas la dose habituellement administrée dans la pratique clinique canadienne. Il s'ensuit une surestimation des coûts d'acquisition totaux pour ces traitements. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, l'efficacité et l'innocuité de la somatotropine comparativement au somatogon devraient être semblables avec une dose inférieure et avec la dose présumée par le promoteur. • La distribution des parts de marché utilisée pour calculer le coût du traitement par somatotropine pourrait ne pas refléter la distribution de ces traitements en contexte de DHC isolé ou d'insuffisance en hormone de croissance accompagnée d'une carence en d'autres hormones hypophysaires, comme diverses marques de somatotropines sont indiquées dans le traitement d'autres troubles. • Il existe une incertitude entourant l'applicabilité des coefficients d'utilité des patients en fonction du score standard pour la taille trouvés dans la documentation, qui ont été modifiés par le promoteur, au contexte du DHC ou de l'insuffisance en hormone de croissance. • Il n'y a pas de données appuyant l'hypothèse du promoteur selon laquelle l'adhésion thérapeutique serait améliorée avec le somatogon. Ainsi, cette hypothèse est incertaine.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a réalisé des réanalyses dans lesquelles elle apporte les modifications suivantes : utiliser des vitesses de croissance en taille égales et erreurs types correspondantes pour le somatogon et les somatotropines, et modifier la dose pour tous les produits à base de somatotropine afin de refléter la dose utilisée habituellement dans la pratique clinique canadienne. • D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, le RCED du somatogon par rapport aux somatotropines est de 107 714 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix de 11 % est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. • Parmi ses analyses de scénario, l'ACMTS évalue l'effet du retrait du gain d'utilité associé aux injections hebdomadaires plutôt que quotidiennes et de la comparaison du somatogon à Genotropin seulement, soit la somatotropine la moins chère. Le retrait du gain d'utilité entraîne une hausse du RCED à 368 381 \$ l'AVAQ; la comparaison du somatogon à Gentropine seulement, une hausse à 186 120 \$ l'AVAQ.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DHC = déficit en hormone de croissance; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les limites importantes suivantes dans l'analyse du promoteur : la dose quotidienne de somatotropine est vraisemblablement surestimée et ne correspond pas à la dose habituellement prescrite dans la pratique clinique canadienne; le promoteur a ajusté les coûts de médicaments en fonction du taux d'observance thérapeutique, une modification inappropriée qui omet le risque de gaspillage de médicaments; la généralisabilité de la distribution des parts de marché des diverses marques de somatotropine utilisées dans le scénario de référence pour l'indication à l'étude est incertaine, et le promoteur a inclus, à tort, un comparateur hypothétique à base d'hormone de croissance à action prolongée qui n'est pas encore sur le marché; on constate des limites touchant plusieurs des sources de données utilisées pour estimer la taille de la population admissible au traitement par une somatotropine ou par le somatogon, de sorte que la population est sous-estimée.

L'ACMTS estime un scénario de référence revu comprenant les modifications suivantes : modification du coût quotidien de tous les produits à base de somatotropine de façon à refléter la dose habituellement reçue en pratique; retrait de l'ajustement des coûts de médicaments en fonction du taux d'observance thérapeutique; retrait du produit à base d'hormone de croissance à action prolongée hypothétique; modification de la proportion de

la population visée par l'indication âgée de 3 à 16 ans et de la proportion âgée de 17 ans qui se verraient vraisemblablement prescrire un traitement à base d'hormone de croissance; et modification de la proportion de patients couverts par les régimes d'assurance médicaments financés par les fonds publics.

D'après les réanalyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire estimé du remboursement du somatogon serait de 317 914 \$ la première année, de 577 612 \$ la deuxième année et de 1 069 685 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire différentiel total de 1 965 211 \$ sur un horizon temporel de 3 ans. Cette estimation est très différente de celle du promoteur. L'ACMTS n'arrive pas à pallier les limites découlant de l'incertitude sur les parts de marché des différentes marques de somatotropine. Des changements importants touchant la distribution des parts de marché des somatotropines et l'adoption prévue du somatogon entraîneraient des changements à l'impact budgétaire. De plus, l'impact budgétaire estimé est influencé par la posologie des somatotropines ainsi que par la taille de population prévue.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion (premier examen) : Le 28 octobre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 février 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.