

## NGENLA<sup>MC</sup>

### *Déficit en hormone de croissance*

#### Avis transmis au ministre en août 2022

**Marque de commerce :** Ngenla

**Dénomination commune :** Somatrogon

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

**Teneurs :** 20 mg/ml (1,2 ml) et 50 mg/ml (1,2 ml)

#### Refus d'inscription

---

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ngenla<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance (GH, *growth hormone*) endogène, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ngenla<sup>MC</sup> (somatrogon) est une forme recombinante de la GH humaine qui a été modifiée pour inclure des copies du peptide C-terminal provenant de la chaîne bêta de la gonadotrophine chorionique humaine : une copie à son extrémité N-terminale et 2 copies (en tandem) à son extrémité C-terminale. Ces modifications apportées au principe actif de Ngenla<sup>MC</sup> prolongent sa demi-vie et permettent un usage hebdomadaire. Ngenla<sup>MC</sup> se présente sous la forme de stylos préremplis jetables à usage multiple et est indiqué pour « le traitement à long terme des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit en hormone de croissance) ». D'autres préparations d'analogues de la GH (ou somatotrophines) pour injection sous-cutanée quotidienne approuvées pour cette indication figurent à la section des médicaments d'exception des listes, soit Genotropin<sup>MC</sup>, Humatrope<sup>MC</sup>, Norditropin<sup>MC</sup> Nordiflex<sup>MC</sup>, Nutropin<sup>MC</sup>, Omnitrope<sup>MC</sup> et Saizen<sup>MC</sup>.

#### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Ngenla<sup>MC</sup> par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le déficit en GH est une maladie rare qui figure parmi les nombreuses causes de retard de croissance chez l'enfant. Il est caractérisé par l'incapacité de l'hypophyse à produire cette hormone en quantité suffisante pour qu'elle puisse accomplir ses fonctions métaboliques et assurer une croissance normale chez l'enfant. Il est attribuable à une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire causée par une atteinte à l'une ou l'autre de ses structures. Cette atteinte peut être congénitale ou acquise à la suite d'une maladie, d'un traumatisme, d'une chimiothérapie ou d'une tumeur maligne. Chez certains patients, la cause sous-jacente exacte ne peut être déterminée (Santé Canada 2022). Chez les enfants, quelle qu'en soit l'étiologie, les signes cliniques et la prise en charge de la maladie restent les mêmes.

Selon la base de données du réseau Orphanet, la prévalence mondiale du déficit en GH congénital isolé (ORPHA 631) est estimée à 1 à 5 naissances sur 10 000. En l'absence de données canadiennes, et considérant les données d'autres pays occidentaux, on estime qu'environ 1 800 patients canadiens seraient atteints de cette maladie (Santé Canada 2022) quelle qu'en soit l'étiologie. Bien qu'en général les garçons caucasiens soient fortement représentés dans les publications portant sur cette maladie, aucune prédisposition liée au sexe ou à l'origine ethnique n'a été démontrée (National Organization for Rare Disorders 2016). Des biais culturels et socio-économiques seraient plutôt à l'origine de la sous-représentation des patients féminins et de ceux provenant de minorités ethniques (Grimberg 2015 et 2018, Hawkes 2021, Kamoun 2021).

Sans traitement, les enfants atteints de cette maladie sont de petite taille, leur croissance est lente et leur maturation osseuse est retardée, et en conséquence, ils ne pourront atteindre leur taille optimale, c'est-à-dire la taille cible estimée à partir de celle des 2 parents. Les conséquences métaboliques du déficit en GH rendent ces enfants vulnérables à la prise de poids, à une diminution de la force et de la masse musculaire, à un retard de maturation pubertaire et dans le cas des très jeunes enfants, à des épisodes d'hypoglycémie parfois fréquents et difficiles à traiter. Les séquelles à long terme de cette maladie sont une diminution de la qualité de vie, l'ostéoporose, un profil lipidique anormal et un risque accru de maladie cardiovasculaire et de trouble psychologique en raison de la stigmatisation (Santé Canada 2022).

La norme actuelle de traitement des enfants atteints consiste à combler le déficit par l'apport exogène d'analogues de la GH, sous forme d'injections sous-cutanées. Dans des circonstances normales, la sécrétion de GH endogène suit un rythme pulsatile avec plusieurs pics de sécrétion durant la journée, mais plus particulièrement la nuit, durant le sommeil (Tidblad 2021). Le traitement par analogues de la GH pour usage quotidien, généralement administré au coucher, permet dans une certaine mesure de mimer ce rythme biologique (Krysiak 2007). L'apport de GH exogène a pour objectif de rétablir et de normaliser l'activité de cette hormone, et chez les enfants, d'obtenir une vitesse de croissance satisfaisante sans encourir d'effets indésirables (Allen 2016). Comme la monographie de produit de Ngenla<sup>MC</sup> (Pfizer 2021) en fait mention, le surdosage chronique d'un analogue de la GH peut engendrer des signes et des symptômes de gigantisme ou d'acromégalie. Cette dernière est caractérisée par une surproduction de GH et par de nombreuses complications à moyen et à long terme, notamment un risque accru de voir survenir un cancer ou des complications cardio- et neurovasculaires (Orphanet 2007).

Il est recommandé d'individualiser la dose d'analogue de la GH selon la vitesse de croissance obtenue et en ayant pour objectif de traiter avec la plus petite dose nécessaire à l'atteinte d'une vitesse de croissance

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

acceptable (Collett-Solberg 2019). De plus, la concentration du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) étant un bon indicateur de la concentration et de l'activité de la GH, l'ajustement de la dose d'analogue de la GH devrait également tenir compte de ce paramètre (Collett-Solberg, Grimberg 2016). En raison du déficit en GH, les taux d'IGF-1 des patients atteints de cette maladie sont habituellement bas. Il est recommandé d'ajuster la dose de GH de façon à normaliser les taux d'IGF-1, afin qu'ils soient conformes aux valeurs de référence pour l'âge et le stade pubertaire, soit à un score d'écart-type (SDS) de 0. Considérant les fluctuations quotidiennes habituelles de cette hormone, des concentrations d'IGF-1 plus élevées sont tolérées, mais elles ne devraient pas dépasser +2 SDS par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le stade pubertaire (Collett-Solberg). À titre de référence, mentionnons que des taux d'IGF-1 supérieurs à +2,3 SDS correspondent au 99<sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe (Ranke 2013).

Selon les lignes directrices de la Growth Hormone Research Society (Collett-Solberg), la dose initiale d'analogue de la GH recommandée en pratique clinique varie selon les pays. Alors que les lignes directrices américaines préconisent une dose initiale de 22 à 35 µg/kg/jour (Grimberg), celle recommandée par les sociétés savantes du Canada, du Japon et de la plupart des pays européens est de 25 µg/kg/jour (Collett-Solberg). La dose sélectionnée devrait être évaluée périodiquement et être augmentée au besoin, selon la vitesse de croissance constatée lors des visites de contrôle et selon la mesure des taux d'IGF-1 (Collett-Solberg). Il est généralement recommandé de procéder à ces mesures et de réévaluer la justesse de la dose choisie à tous les 6 à 12 mois (Collett-Solberg) mais certains auteurs recommandent un suivi plus étroit (Ranke 2013). Au regard de la dose recommandée, les lignes directrices portant sur le traitement par analogues de la GH pour usage quotidien ne font pas de distinction entre les diverses formulations ou marques de commerce disponibles. Elles s'utilisent donc de façon interchangeable, sans ajustement de dose (Krysiak 2007). Ces recommandations ne peuvent s'appliquer à une préparation d'analogue de la GH pour injection hebdomadaire en raison des modifications apportées au principe actif (Christiansen 2016).

Une fois leur croissance terminée, certains patients devront poursuivre le traitement à l'âge adulte afin de réduire leur risque de survenue de complications métaboliques et d'ostéoporose. C'est le cas des patients dont le déficit résulte d'un traumatisme ou d'une atteinte structurelle importante. Il est cependant recommandé de tester les autres patients afin de déterminer s'ils satisfont aux critères diagnostiques adultes d'un déficit en GH (Yuen 2019).

### **Besoin de santé**

Des préparations d'analogues de la somatotrophine indiquées pour le traitement des enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de GH endogène figurent à la section des médicaments d'exception des listes. Cependant, puisque l'utilisation de ces préparations implique des injections quotidiennes, un besoin existe pour un traitement plus commode, qui permettrait de réduire le nombre d'injections requises, tout en étant bien toléré et aussi efficace et sécuritaire.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude de non-infériorité CP-4-006 (Deal 2022, Fisher 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les résultats d'une 2<sup>e</sup> étude comparative de phase III portant sur des patients japonais, CP-4-009 (Horikawa 2022), ont aussi été considérés, de même que ceux d'un essai de phase II de recherche de dose, CP-4-004 (Zelinska 2017, Fisher 2017). Finalement, l'INESSS a apprécié les résultats d'un essai comparatif non publié évaluant le fardeau associé au traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Étude CP-4-006

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique et à devis ouvert comprenant 2 étapes de traitement. La 1<sup>re</sup> étape consiste en un essai à répartition aléatoire d'une durée d'un an durant lequel l'efficacité et l'innocuité du traitement par Ngenla<sup>MC</sup> ont été comparées à celles du traitement par Genotropin<sup>MC</sup>. La 2<sup>e</sup> étape est une phase de prolongation durant laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Ngenla<sup>MC</sup> pendant 1 an.

La publication de Deal (2022) rapporte les résultats de la 1<sup>re</sup> étape de l'étude CP-4-006, dont l'objectif principal est de démontrer la non-infériorité de Ngenla<sup>MC</sup> par rapport à Genotropin<sup>MC</sup>. Elle regroupe 224 enfants prépubères atteints d'un déficit en GH qui, pour être admis, devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Être âgé de 3 ans ou plus. L'âge maximum pour les garçons est de 11 ans et pour les filles, de 10 ans.
- Avoir une vitesse de croissance annuelle inférieure au 25<sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe.
- Avoir un SDS pour la concentration d'IGF-1 égal ou inférieur à -1 pour l'âge et le sexe.
- Avoir un déficit en GH confirmé par les résultats de 2 tests de provocation démontrant une concentration de GH de 10 ng/ml ou moins après stimulation.
- N'avoir jamais fait l'essai d'un traitement somatotrope.

La répartition aléatoire, effectuée par stratification, tenait notamment compte de la région d'où provient le patient, de la concentration initiale de GH ( $\leq 3$  ng/ml,  $> 3$  ng/ml à  $\leq 7$  ng/ml ou  $> 7$  ng/ml) et de l'âge chronologique ( $\leq 7$  ans ou  $> 7$  ans). Les patients ont été répartis pour recevoir Ngenla<sup>MC</sup>, à raison d'une injection hebdomadaire de 0,66 mg/kg, le matin, ou Genotropin<sup>MC</sup>, à la dose de 0,24 mg/kg par semaine répartie en 7 injections de 34 µg/kg/jour, avant le coucher.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la vitesse de croissance annuelle en cm/année après 12 mois. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à -1,8 cm/an pour la différence d'efficacité entre les traitements. L'analyse statistique des paramètres d'évaluation secondaires est de nature descriptive. Les principaux résultats, obtenus après 12 mois sur la population en intention de traiter, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CP-4-006 (Deal 2022)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Ngenla <sup>MC</sup> (n = 109)	Genotropin <sup>MC</sup> (n = 115)	Différence (IC95 %) <sup>b</sup>
Vitesse de croissance annuelle, cm/an à 12 mois	10,10	9,78	0,33 (-0,24 à 0,89) <sup>c</sup>
Vitesse de croissance annuelle, cm/an à 6 mois	10,59	10,04	0,55 (-0,13 à 1,23) <sup>d</sup>
Score d'écart-type pour la taille après 12 mois	-1,94 <sup>e</sup>	-1,99 <sup>e</sup>	0,05 (-0,06 à 0,16) <sup>d</sup>
Score d'écart-type pour la taille après 6 mois	nd	nd	0,06 (-0,01 à 0,13) <sup>d</sup>
Maturation osseuse <sup>f</sup> après 12 mois	1,07	1,12	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Différence par rapport aux valeurs initiales.

b Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

c La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à -1,8 cm/an.

d L'analyse statistique de ce paramètre est de nature descriptive.

e Résultats tirés de la monographie de Ngenla<sup>MC</sup> (Pfizer Canada 2021).

f Rapport entre la variation de l'âge osseux et la variation de l'âge chronologique. L'âge osseux est évalué à partir de radiographies de la main et du poignet gauches selon la méthode de Greulich-Pyle (Greulich et Pyle 1959).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'un essai avec un groupe comparateur actif, de qualité méthodologique adéquate, bien qu'à devis ouvert.
- Les choix de traitements étaient connus des patients et des investigateurs, ce qui a pu influencer l'évaluation des paramètres subjectifs, telles l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, l'efficacité des traitements était évaluée par une mesure objective et pertinente, soit la vitesse de croissance annuelle.
- Les paramètres d'évaluation sont adéquats et bien détaillés.
- La marge de non-infériorité sélectionnée pour l'analyse statistique du paramètre d'évaluation principal est appuyée d'une justification adéquate.
- Considérant qu'il s'agit d'une étude de non-infériorité, il aurait été souhaitable que l'analyse du paramètre d'évaluation principal porte sur la population *per protocole* (PP). Cependant, les résultats de l'analyse principale sont confirmés par ceux, non publiés, d'une analyse complémentaire PP à laquelle l'INESSS a eu accès.
- L'objectif recherché étant de comparer l'efficacité et l'innocuité de Ngenla<sup>MC</sup> à celles d'une autre préparation de somatotrophine, la durée de suivi est suffisamment longue. Presque la totalité des patients (99 %) ont achevé la première partie de cette étude.
- Bien que Genotropin<sup>MC</sup> soit l'une des préparations de somatotrophine les moins utilisées au Québec, il reste un traitement comparateur adéquat puisque l'INESSS a déjà statué que l'efficacité et l'innocuité des différentes préparations de somatotrophine pour administration quotidienne sont similaires (INESSS 2015).
- Les experts consultés notent que la dose de Genotropin<sup>MC</sup> employée dans l'étude, soit de 0,24 mg/kg par semaine, est plus élevée que celle utilisée en pratique clinique au Québec. En effet, selon les données de la cohorte canadienne (Deal 2018) de l'étude internationale GeNeSIS, un essai de suivi post-commercialisation des patients traités par Humatrope<sup>MC</sup>, la dose moyenne reçue par les patients canadiens atteints d'un déficit en GH était de 0,18 mg/kg par semaine au début du traitement et de 0,19 mg/kg après un an.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont bien réparties entre les groupes et pour la plupart, bien détaillées. Toutefois, la vitesse de croissance initiale n'est pas présentée. L'âge moyen des patients est de 8 ans environ et la majorité sont de sexe masculin (72 %) et d'origine caucasienne (75 %). Les experts consultés sont d'avis que la population de patients traités au Québec est plus diversifiée sur le plan ethnique et mieux répartie selon le genre. Cependant, ils rapportent que ces caractéristiques n'ont pas d'influence sur la réponse au traitement et qu'en conséquence, les résultats de cette étude sont représentatifs de la réponse attendue chez des patients québécois.
- Les experts consultés notent que la concentration initiale de GH requise pour être admis dans l'étude (10 ng/ml) est supérieure à celle considérée en pratique clinique. Selon les lignes directrices de la Growth Hormone Research Society (Collett-Solberg 2019), l'arrivée de nouvelles méthodes de dosage ayant un seuil de sensibilité différent ont incité les sociétés savantes de plusieurs pays, y compris le Canada, à diminuer la valeur seuil de GH départageant un état normal d'un état pathologique. En l'absence de consensus, la majorité des délégués internationaux recommandent de réviser le seuil à 7 ng/ml, selon la méthode de dosage utilisée (Collett-Solberg). Au Québec, le seuil retenu pour le diagnostic de déficit en GH est de 7 ng/ml ou moins, ce qui correspond à environ 70 % de la population à l'étude. Toutefois, la proportion de patients dont l'admissibilité est contestée étant sensiblement la même dans les 2 groupes, la validité externe de l'étude n'est pas compromise.

Pour le paramètre d'évaluation principal, soit la vitesse de croissance annuelle à 12 mois, le critère de non-infériorité est satisfait puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à -1,8 cm/an. La vitesse de croissance obtenue dans les 2 groupes est supérieure à celle observée en pratique clinique, de l'ordre de 8 à 9 cm en moyenne par année selon les experts consultés et les données de la cohorte canadienne de l'étude GeNesis (Deal 2018). Rappelons que la dose de Genotropin<sup>MC</sup> utilisée dans l'étude est supérieure à la dose recommandée en pratique clinique. Quant aux paramètres d'évaluation secondaires, soit la vitesse de croissance annualisée après 6 mois, le SDS pour la taille après 6 et 12 mois, ainsi que l'âge osseux, leurs résultats vont dans le même sens que celui du paramètre principal, mais il s'agit de résultats exploratoires puisque l'analyse statistique est descriptive.

Aucun résultat concernant la qualité de vie des patients n'étant présenté dans cette publication, l'INESSS a eu accès à des informations provenant d'autres sources. L'évaluation de la qualité de vie des patients par le questionnaire QoLISSY (*Quality of Life in Short Stature Youth*) figure parmi les objectifs exploratoires de cette étude. Une amélioration semblable des scores de qualité de vie a été observée dans les 2 groupes (European Medicines Agency 2022). Toutefois, l'utilisation du questionnaire QoLISSY était réservée aux centres situés dans 8 des 21 pays d'origine de la population à l'étude (Opko Biologics 2018). L'évaluation n'a donc pas été réalisée chez tous les patients, limitant ainsi l'interprétation de ses résultats.

Les résultats de la phase de prolongation (Wajnrajch 2021) montrent que l'efficacité de Ngenla<sup>MC</sup> persiste après 2 années d'utilisation et que la réponse au traitement hebdomadaire n'est pas altérée par l'essai préalable d'un traitement quotidien par Genotropin<sup>MC</sup>. Au terme de cette 2<sup>e</sup> année durant laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Ngenla<sup>MC</sup>, une vitesse de croissance de 8,2 cm/année est observée dans le groupe de patients ayant d'abord reçu Genotropin<sup>MC</sup> contre 8 cm/année dans le groupe de patients poursuivant le traitement par Ngenla<sup>MC</sup>.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'innocuité des traitements est présentée dans une section subséquente.

#### Étude CP-4-009

Il s'agit d'un essai comparatif de phase III, à devis ouvert, réalisé dans plusieurs centres japonais. Les paramètres d'évaluation et la séquence des traitements, en 2 étapes, sont semblables à ceux de l'étude précédente. À l'exception de la concentration initiale de GH et de la taille, les critères d'admissibilité s'apparentent aussi à ceux de l'étude CP-4-006. Les résultats de la 1<sup>re</sup> étape, à répartition aléatoire et d'une durée d'un an, ayant pour objectif de démontrer la comparabilité du traitement hebdomadaire par Ngenla<sup>MC</sup> par rapport au traitement quotidien par Genotropin<sup>MC</sup>, sont présentés dans la publication de Horikawa.

L'essai regroupe 44 patients qui ont été répartis pour recevoir Ngenla<sup>MC</sup>, à raison d'une injection hebdomadaire de 0,66 mg/kg (après titration), ou Genotropin<sup>MC</sup>, à la dose de 0,175 mg/kg par semaine répartie en 7 injections de 25 µg/kg/jour. Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la vitesse de croissance annuelle moyenne, en cm, ajustée selon la méthode des moindres carrés. Pour être jugés comparables, la différence d'efficacité entre les traitements après 12 mois doit être supérieure à -1,8 cm/an. Les principaux résultats, obtenus après 12 mois sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CP-4-009 (Horikawa 2022)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Ngenla <sup>MC</sup> (n = 22)	Genotropin <sup>MC</sup> (n = 22)	Différence (IC95 %) <sup>b</sup>
Vitesse de croissance annuelle, cm/an à 12 mois	9,65	7,87	1,79 (0,97 à 2,61)
Vitesse de croissance annuelle, cm/an à 6 mois	10,35	8,47	1,88 (0,74 à 3,03)
Score d'écart-type pour la taille après 12 mois	0,94	0,52	0,42 (0,23 à 0,61)
Score d'écart-type pour la taille après 6 mois	nd	nd	0,26 (0,12 à 0,41)
Maturation osseuse <sup>c</sup> après 12 mois	0,052	0,035	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Différence par rapport aux valeurs initiales.

b Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes. Ces résultats sont de nature descriptive et aucune analyse statistique n'a été réalisée.

c Rapport entre la variation de l'âge osseux et la variation de l'âge chronologique. L'âge osseux est évalué à partir de radiographies de la main et du poignet gauches selon la méthode de Greulich-Pyle (Greulich et Pyle 1959).

Cet essai ayant plusieurs points en commun avec l'étude précédente, plusieurs éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'essai CP-4-006 s'appliquent également à celui-ci, notamment : l'absence d'insu, la durée de l'essai comparatif, le choix du traitement comparateur et les paramètres d'évaluation.

Les éléments clés propres à l'étude CP-4-009 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique en raison de l'absence d'analyse statistique et du petit nombre de patients dans chaque groupe.
- L'analyse du paramètre d'évaluation principal ne repose sur aucun test d'hypothèse et consiste en une comparaison descriptive des résultats obtenus dans chaque groupe.
- Aucun élément de stratification n'a été considéré lors de la répartition aléatoire des patients. Or, des différences sont notées. La proportion de patients âgés de 7 ans ou moins est de 86,4 % dans le groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> comparativement à 54,5 % dans le groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>. De plus,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

59,1 % des patients du groupe qui reçoit Ngenla<sup>MC</sup> sont de sexe féminin contre 45,5 % dans le groupe qui prend Genotropin<sup>MC</sup>. Aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte de ces différences. Bien que la prépondérance de patients plus jeunes dans le groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> puisse ultimement avoir un effet favorable sur la taille adulte finale, il est peu probable que les résultats de la 1<sup>re</sup> année de traitement soient affectés.

- La dose de Genotropin<sup>MC</sup> employée dans l'étude, soit 25 µg/kg/jour, est représentative de celle utilisée en pratique clinique au Québec.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont, pour la plupart, bien détaillées, mais la vitesse de croissance initiale n'est pas présentée. Outre les différences au sujet de l'âge et du sexe des patients qui ont déjà été évoquées, tous les patients sont d'origine asiatique. Bien que cette population ne soit pas représentative de celle du Québec, on estime que l'ethnicité n'a pas d'influence sur la réponse au traitement. En conséquence, les résultats de cette étude sont jugés pertinents et représentatifs de la réponse attendue chez des patients québécois.
- La concentration initiale de GH requise pour être admis dans cette étude était de 6 ng/ml ou moins, ce qui correspond au seuil retenu pour le diagnostic de déficit en GH au Québec.
- Les patients de l'essai CP-4-009 étaient soumis à un critère d'admissibilité supplémentaire : être d'une taille égale ou inférieure à -2 SDS par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le sexe. Il s'agit du critère définissant un retard de croissance, non pas à des fins diagnostiques, mais plutôt en tant qu'indicateur justifiant la recherche de la cause de ce retard de croissance par un endocrinologue pédiatre.

Après 12 mois, la vitesse de croissance annuelle obtenue avec le traitement hebdomadaire par Ngenla<sup>MC</sup> est comparable à celle obtenue avec le traitement quotidien par Genotropin<sup>MC</sup>, puisque la différence d'efficacité entre les traitements est supérieure à -1,8 cm/an. Ce constat doit cependant être interprété avec prudence, car il n'est pas appuyé d'un test statistique et ne devrait pas être confondu avec une démonstration d'équivalence, de non-infériorité ou de supériorité. Malgré ces réserves, les résultats obtenus pour ce paramètre, ainsi que pour les paramètres d'évaluation secondaires, vont dans le même sens que ceux observés dans l'étude CP-4-006.

Les résultats d'innocuité sont présentés dans la section suivante.

### Innocuité

Durant l'étude CP-4-006 (Deal 2022), environ 87 % des patients du groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> contre 84 % des patients du groupe sous Genotropin<sup>MC</sup> ont rapporté avoir eu au moins 1 effet indésirable durant l'étude. Bien qu'une proportion semblable de patients soit touchée et que le profil d'innocuité de Ngenla<sup>MC</sup> ressemble à celui de Genotropin<sup>MC</sup>, le nombre total d'événements rapportés par les patients du groupe qui recevaient Ngenla<sup>MC</sup> porte à croire qu'il est moins bien toléré, 868 effets indésirables ayant été rapportés comparativement à 570 événements dans le groupe qui prenaient Genotropin<sup>MC</sup>. L'érythème, la douleur et le prurit, tous au site d'injection, semblent être les principales causes de ce déséquilibre.

Cette tendance est également observée durant l'étude CP-4-009 (Horikawa). Alors que le nombre de patients de chaque groupe ayant rapporté au moins 1 effet indésirable est comparable (22 patients (100 %) dans le groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> et 19 patients (86 %) dans le groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>), l'incidence

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



des effets indésirables rapportés dans le groupe qui prenait Ngenla<sup>MC</sup> est plus élevée que dans le groupe chez qui était administré Genotropin<sup>MC</sup>, avec un nombre total d'événements de 359 et 106 événements, respectivement. L'incidence de douleur au point d'injection semble être la principale cause de ce déséquilibre.

#### *Douleur au point d'injection*

Au cours des essais CP-4-006 et CP-4-009, l'intensité de la douleur ressentie au moment de chaque injection des traitements était évaluée sur une échelle de 0 à 5. Dans le groupe sous Ngenla<sup>MC</sup>, la douleur ressentie après chaque injection hebdomadaire a été retenue pour l'analyse de ce paramètre et dans le groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>, seule l'injection ayant causé le plus de douleur durant la semaine a été considérée. Un score supérieur ou égal à 4 points (signifiant une intensité grave) devait avoir été attribué à la douleur ressentie pour qu'elle soit considérée en tant qu'effet indésirable (Deal 2022, Horikawa).

Durant l'étude CP-4-009, l'effet indésirable « douleur au point d'injection » a été rapporté par 72,7 % des patients du groupe qui prenaient Ngenla<sup>MC</sup> et par 13,6 % des patients du groupe qui recevaient Genotropin<sup>MC</sup>, pour un total de 205 et de 8 événements signalés dans ces groupes respectifs. Au cours de l'essai CP-4-006, l'effet indésirable « douleur au point d'injection » a été mentionnée par 39,4 % des patients du groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> et par 25,2 % des patients du groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>.

En dépit de ces observations, très peu de patients ont abandonné le traitement. Durant la 1<sup>re</sup> année de l'essai CP-4-006, 1 abandon a été rapporté dans chaque groupe, et seul l'abandon survenu dans le groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> était attribuable à la douleur au point d'injection. Un seul abandon a été signalé durant l'essai CP-4-009, mais cette fois, dans le groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>.

#### *Élévation des taux d'IGF-1*

Afin de s'assurer que les patients reçoivent une dose sécuritaire d'analogue de la GH, les taux d'IGF-1 étaient mesurés après le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> mois, puis à intervalles de 3 mois par la suite, à jour fixe selon l'intervalle posologique débutant par l'injection de Ngenla<sup>MC</sup>. Durant l'étude CP-4-006, cette mesure était effectuée au jour 3 ou 4, alors que durant l'étude CP-4-009, le test avait lieu au jour 4. En présence d'un taux d'IGF-1 supérieur à 2 SDS, le test devait être repris pendant le mois suivant. La dose des patients ayant obtenu un taux d'IGF-1 supérieur à 2 SDS lors de 2 tests consécutifs était réduite de 15 %. Deux réductions de dose étaient ainsi prévues, la prise en charge d'un 3<sup>e</sup> épisode d'élévation persistante des taux d'IGF-1 étant laissée à la discrétion de l'investigateur (Deal 2022, Horikawa).

Durant la 1<sup>re</sup> année de l'essai CP-4-006, des concentrations d'IGF-1 supérieures à 2 SDS ont été observées chez 26 patients du groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> et chez 3 patients du groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>. Au moins 1 épisode d'élévation persistante des taux d'IGF-1 nécessitant une réduction de dose a été rapporté chez 12 patients du groupe qui prenaient Ngenla<sup>MC</sup> (Deal 2022). Durant la phase de prolongation de l'essai CP-4-006, environ 18 % des patients du groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> et 23 % des patients ayant transité de Genotropin<sup>MC</sup> vers Ngenla<sup>MC</sup> ont eu une réduction de dose.

Durant l'essai CP-4-009 [REDACTED]. Durant la 1<sup>re</sup> année de cet essai, au moins 1 épisode d'élévation persistante des taux d'IGF-1 nécessitant une réduction de dose a été rapporté chez [REDACTED].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

5 patients du groupe Ngenla<sup>MC</sup>. Aucune hausse anormale des taux d'IGF-1 n'a été observée chez les patients du groupe Genotropin<sup>MC</sup>. Rappelons que dans cet essai, la dose reçue par les patients du groupe Genotropin<sup>MC</sup>, soit 25 µg/kg/jour, est représentative de celle utilisée en pratique clinique au Québec.

Les résultats concernant les concentrations d'IGF-1 ayant soulevé des préoccupations et des questionnements auprès des experts consultés, l'étude CP-4-004 a donc été analysée.

#### Étude CP-4-004

Il s'agit d'un essai comparatif multicentrique de phase II (Zelinska), à répartition aléatoire et sans insu, d'une durée de 12 mois. Il a pour objectif d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de différentes doses hebdomadaires de Ngenla<sup>MC</sup> et de déterminer sa posologie optimale en le comparant avec un traitement quotidien par Genotropin<sup>MC</sup>. Cet essai avait également pour objectif d'évaluer le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de chaque dose de Ngenla<sup>MC</sup>.

Il regroupe 54 enfants prépubères atteints d'un déficit en GH qui, mise à part la taille, répondent aux mêmes critères d'admissibilité que ceux de l'étude CP-4-006. La répartition aléatoire, effectuée par stratification, tenait compte de la concentration initiale de GH ( $\leq 7$  ng/ml ou  $> 7$  ng/ml à  $\leq 10$  ng/ml) et, pour les patients ayant une concentration initiale de GH égale ou inférieure à 7 ng/ml, de l'âge chronologique ( $\leq 7$  ans ou  $> 7$  ans). Les patients sont répartis pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Ngenla<sup>MC</sup>, à raison d'une injection hebdomadaire de 0,25 mg/kg (dose 1);
- Ngenla<sup>MC</sup>, à raison d'une injection hebdomadaire de 0,48 mg/kg (dose 2, après titration);
- Ngenla<sup>MC</sup>, à raison d'une injection hebdomadaire de 0,66 mg/kg (dose 3, après titration);
- Genotropin<sup>MC</sup>, à la dose de 0,24 mg/kg par semaine répartie en 7 injections de 34 µg/kg/jour, avant le coucher.

La variation, par rapport aux valeurs initiales, de la vitesse de croissance annuelle en cm/année après 12 mois est le paramètre retenu pour l'évaluation de l'efficacité des traitements. Les principaux résultats, obtenus après 12 mois sur l'ensemble de la population, sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude CP-4-004 (Zelinska 2017)

Résultats après 12 mois	Vitesse de croissance, cm/année Différence (étendue des résultats) <sup>a</sup>
Ngenla <sup>MC</sup> , 0,25 mg/kg/semaine (n = 13)	10,4 (6,2 à 14,4)
Ngenla <sup>MC</sup> , 0,48 mg/kg/semaine (n = 15)	11,0 (6,5 à 14,5)
Ngenla <sup>MC</sup> , 0,66 mg/kg/semaine (n = 14)	11,9 (6,4 à 18,3)
Genotropin <sup>MC</sup> , 0,24 mg/kg/semaine (n = 11)	12,5 (9,2 à 16,0)

a Différence entre les résultats à 12 mois et les valeurs initiales. Ces résultats sont de nature descriptive et aucune analyse statistique n'a été réalisée.

Cet essai ayant plusieurs points en commun avec l'essai CP-4-006, plusieurs éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de ce dernier s'appliquent également à celui-ci, notamment : l'absence d'insu, la durée de l'essai comparatif, le choix du traitement comparateur, les paramètres d'évaluation et la concentration de GH requise. De plus, tout comme les patients de l'essai CP-4-009, les patients de l'essai CP-4-004 étaient soumis à un critère d'admissibilité supplémentaire. Les éléments de discussion concernant la taille s'appliquent également à cette étude.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés propres à l'étude CP-4-004 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique en raison de l'absence d'analyse statistique et du petit nombre de patients dans chaque groupe.
- L'analyse des paramètres d'évaluation ne repose sur aucun test d'hypothèse et consiste en une comparaison descriptive des résultats obtenus dans chaque groupe.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont, pour la plupart, bien détaillées, mais la vitesse de croissance initiale n'est pas présentée. Malgré quelques fluctuations entre les groupes, l'âge moyen des patients est de 6 ans environ et la majorité sont de sexe masculin. De plus, à l'exception de 2 patients répartis dans des groupes différents, tous sont d'origine caucasienne.

Après 12 mois, tous les groupes ont obtenu une vitesse de croissance de plus de 10 cm/année. Rappelons que selon les experts consultés, la vitesse de croissance observée en pratique clinique au Québec est de l'ordre de 8 cm/an et que le traitement repose sur une dose moins élevée de somatotrophine. Le groupe sous Ngenla<sup>MC</sup> ayant reçu la dose 3 (0,66 mg/kg/semaine) est celui dont la réponse au traitement s'apparente le plus, numériquement, à la réponse obtenue dans le groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>. La moyenne des résultats s'appuie cependant sur un petit nombre de patients et l'étendue des résultats obtenus dans chaque groupe montre un recoupement des valeurs de vitesse de croissance annuelle.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 8 des 11 patients ayant reçu Genotropin<sup>MC</sup>, alors que dans les groupes ayant reçu Ngenla<sup>MC</sup>, des effets indésirables ont été signalés chez 9 des 13 patients ayant reçu la plus faible dose (dose 1), 10 des 15 patients ayant reçu la dose intermédiaire (dose 2) et 10 des 14 patients ayant reçu la plus forte dose (dose 3). Aucun effet indésirable attribuable au traitement n'a été rapporté dans le groupe Genotropin<sup>MC</sup>. Cependant, le traitement par Ngenla<sup>MC</sup> est responsable des effets indésirables mentionnés chez 2 patients ayant reçu la dose 1, 2 patients ayant reçu la dose 2 et 5 patients ayant reçu la dose 3. Aucun effet indésirable grave n'a été déclaré durant l'étude et à l'exception d'un patient ayant retiré son consentement avant la 1<sup>re</sup> dose de médicament, on n'observe aucun abandon.

#### Profil pharmacodynamique des taux d'IGF-1

La publication de Fisher (2017) présente de façon plus détaillée la méthode employée pour caractériser le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de Genotropin<sup>MC</sup> ainsi que de chaque dose de Ngenla<sup>MC</sup>. L'analyse a été réalisée sur les patients de l'essai CP-4-004 lors de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement avec la dose qui leur avait été assignée, ce qui correspond à l'état d'équilibre des concentrations de médicament. Les données de biodisponibilité proviennent d'échantillons prélevés à 9 moments post-dose et répartis sur une période de 168 heures dans les groupes sous Ngenla<sup>MC</sup> et de 24 heures dans le groupe sous Genotropin<sup>MC</sup>. Afin de minimiser le nombre de prélèvements par patient, les auteurs ont opté pour une analyse pharmacocinétique de population fondée sur une approche d'échantillonnage clairsemée permettant d'obtenir des données couvrant l'ensemble de l'intervalle posologique et de produire un modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique pour chacune des doses de Ngenla<sup>MC</sup>.

Les résultats de cette analyse permettent de confirmer qu'une augmentation de la dose de Ngenla<sup>MC</sup> entraîne une augmentation conséquente des concentrations d'IGF-1. La concentration maximale d'IGF-1 est observée 48 heures après l'injection de Ngenla<sup>MC</sup>. Les taux d'IGF-1 diminuent progressivement par la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

suite jusqu'à rejoindre les valeurs initiales dans les heures précédant la fin de l'intervalle posologique. Des résultats semblables ont été obtenus à partir des données des patients de l'étude CP-4-006 (Fisher 2021).

À partir des données obtenues, les auteurs arrivent aux conclusions suivantes. D'une part, les mesures obtenues au jour 2 sont un bon indicateur du SDS maximal d'IGF-1 obtenu durant l'intervalle posologique, tandis que les résultats des jours suivants sous-estiment l'ampleur du pic d'IGF-1 provoqué par l'administration d'une dose de Ngenla<sup>MC</sup>. D'autre part, les résultats relatifs au jour 4 sont un bon indicateur du SDS moyen d'IGF-1 obtenu sur l'ensemble de l'intervalle posologique. Les valeurs enregistrées aux jours 2 et 3 surestiment le SDS moyen d'IGF-1, tandis que les résultats des jours 6 et 7 le sous-estiment (Fisher 2017).

En plus de cette analyse pharmacodynamique, les taux d'IGF-1 ont été mesurés à chaque mois durant le 1<sup>er</sup> semestre de l'étude CP-4-004, puis à intervalles de 3 mois par la suite. Pour les patients des groupes sous Ngenla<sup>MC</sup>, les mesures avaient lieu 4 jours après l'injection (ClinicalTrials.gov). À l'exception d'un patient chez qui des concentrations d'IGF-1 supérieures à 2 SDS ont été observées lors de mesures répétées malgré 2 réductions de dose, les mesures périodiques des taux d'IGF-1, ainsi que les données de modélisation des jours 3 et 4, n'ont révélé aucune autre élévation anormale des taux d'IGF-1 (Fisher 2017, Zelinska).

Cependant, sachant que le pic d'IGF-1 survient 48 heures postdose, il ne peut être exclu qu'un plus grand nombre de patients des essais CP-4-004, CP-4-006 et CP-4-009 ait franchi le seuil sécuritaire de 2 SDS et ait possiblement été exposé à une dose trop élevée pendant au moins 48 heures, chaque semaine, pendant la durée du traitement. Les risques associés à un surdosage chronique ont déjà été évoqués, et bien que les données actuelles ne permettent pas d'établir un seuil d'innocuité plus précis de même qu'une durée ou une fréquence d'exposition sécuritaire maximale à des doses plus élevées, les lignes directrices recommandent d'ajuster la dose d'analogues de la GH de façon à ce que la concentration d'IGF-1 ne dépasse pas +2 SDS (Collett-Solberg, Grimberg, Allen). Pour qu'un tel ajustement soit réalisable, les cas problématiques doivent être repérés par une mesure des taux d'IGF-1 au moment opportun, soit 48 heures après l'injection de Ngenla<sup>MC</sup>.

#### Évaluation du fardeau associé au traitement

L'INESSS a eu accès aux résultats d'un essai de phase III non publié, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et sans insu, comportant 2 périodes de 12 semaines. Il a pour objectif de comparer le fardeau associé au traitement par Ngenla<sup>MC</sup> à celui du traitement par Genotropin<sup>MC</sup>. Il regroupe 87 enfants âgés de 3 ans à 17 ans atteints d'un déficit en GH. Les patients sont répartis pour recevoir les traitements en alternance selon l'une des 2 séquences d'administration.

Le paramètre d'évaluation principal est le score total du *Life Interference Questionnaire* (LIQ) après chaque période de 12 semaines de traitement. Il s'agit d'un outil développé par le fabricant des médicaments à l'étude et pour lequel on ne dispose actuellement d'aucune donnée de validation. L'INESSS est d'avis que l'utilisation de ce paramètre d'évaluation principal limite la portée des résultats obtenus. Bien que ces données n'aient pas été retenues, l'INESSS reconnaît que le fardeau du traitement par injection hebdomadaire de Ngenla<sup>MC</sup> est inférieur à celui du traitement par injections quotidiennes d'analogues de la GH. Il aurait cependant été pertinent de vérifier si cette réduction du fardeau lié à l'usage du médicament se répercute de façon favorable sur l'observance au traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de Ngenla<sup>MC</sup>, l'INESSS n'a reçu aucune correspondance de patients ou d'associations de patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

#### Prise en charge actuelle de la maladie

Les experts consultés affirment qu'en pratique clinique, l'observance au traitement par analogues de la GH n'est pas un enjeu majeur, même chez les patients craignant les injections. Il s'agit habituellement de jeunes enfants, et puisque les injections sont faites par les parents, le traitement est généralement observé de façon rigoureuse. Bien que le nombre d'injections puisse représenter un lourd fardeau, d'autres facteurs peuvent contribuer au fait qu'un produit sera privilégié plutôt qu'un autre, notamment la maniabilité du dispositif d'injection et la possibilité de conserver le médicament à la température de la pièce. Les experts sont d'avis que pour la plupart des patients, l'ajout de Ngenla<sup>MC</sup> ne comblerait pas un besoin de santé, mais représenterait une option de traitement supplémentaire qui se distingue par sa plus grande commodité. Pour les patients qui appréhendent les injections, le fait d'en réduire le nombre pourrait avoir une répercussion importante sur leur qualité de vie et celle de leurs proches, sous réserve que l'injection hebdomadaire ne soit pas significativement plus douloureuse que les injections quotidiennes.

Bien que les résultats d'une étude de bonne qualité permettent de conclure que la vitesse de croissance obtenue avec le traitement par Ngenla<sup>MC</sup> est non inférieure à celle obtenue avec le traitement par Genotropin<sup>MC</sup>, les cliniciens doutent que cette démonstration soit représentative de la pratique clinique québécoise en raison de la dose de Genotropin<sup>MC</sup> employée durant l'étude et de l'ampleur de la réponse obtenue. De plus, les cliniciens sont d'avis que ces traitements se distinguent sur le plan de l'innocuité. D'une part, le profil de libération de la GH suivant l'injection de Ngenla<sup>MC</sup> est différent du profil de libération normal de cette hormone. Durant les 24 heures suivant l'injection de Ngenla<sup>MC</sup>, les patients sont exposés à des concentrations élevées de GH, lesquelles décroissent d'abord rapidement, puis plus progressivement jusqu'à élimination complète du médicament dans les 24 heures précédant la dose suivante. La GH participant au métabolisme des glucides et des lipides et considérant l'importance du rythme circadien dans la régulation du métabolisme, les cliniciens sont d'avis que plus de données sont requises afin d'apprécier les effets métaboliques à long terme du traitement par Ngenla<sup>MC</sup>. D'autre part, des mesures recueillies 3 ou 4 jours suivant l'injection de Ngenla<sup>MC</sup> montrent qu'une proportion importante de patients a reçu une dose trop élevée. Cependant, puisque la concentration maximale d'IGF-1 survient 48 heures postdose, les cliniciens sont portés à croire qu'un plus grand nombre de patients a pu franchir le seuil sécuritaire de 2 SDS, et ainsi recevoir une dose trop élevée.

#### Dose recommandée de Ngenla<sup>MC</sup>

Selon les experts consultés, toutes les formulations de somatotrophine actuellement inscrites sur les listes sont utilisées de la même façon, à des doses relativement équivalentes. Cette règle ne peut s'appliquer à Ngenla<sup>MC</sup>, les modifications apportées à son principe actif ayant influencé la teneur finale en médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La dose recommandée de 0,66 mg/kg/semaine a été sélectionnée à partir des résultats de l'essai CP-4-004, où 3 doses hebdomadaires de Ngenla<sup>MC</sup> sont comparées à des injections quotidiennes de 34 µg/kg de Genotropin<sup>MC</sup>, soit une dose plus élevée que celle utilisée en pratique clinique au Québec. Une dose de l'ordre de 25 à 30 µg/kg/jour est généralement considérée comme étant efficace et sécuritaire et les cliniciens sont d'avis qu'il n'y a aucun motif clinique permettant de justifier qu'une dose supérieure soit utilisée. Considérant les limites de l'essai CP-4-004, la similarité des résultats d'efficacité obtenus avec les doses hebdomadaires de 0,48 mg/kg et de 0,66 mg/kg de Ngenla<sup>MC</sup> et le profil d'innocuité favorable de la 1<sup>re</sup> dose, les cliniciens jugent que la dose de 0,48 mg/kg/semaine de Ngenla<sup>MC</sup> serait probablement mieux adaptée à la pratique québécoise.

De plus, les cliniciens consultés n'adhèrent pas à la recommandation du fabricant stipulant que la dose de médicament devrait être ajustée selon une mesure d'IGF-1 obtenue au jour 4. Ils sont plutôt d'avis que les fluctuations importantes de la concentration d'IGF-1 obtenues dans la semaine suivant l'injection de Ngenla<sup>MC</sup> ne devraient pas être ignorées et que la mesure d'IGF-1 obtenue au jour 2 devrait servir de guide pour les ajustements posologiques.

Les données cliniques disponibles portent sur des enfants âgés de 3 à 11 ans, environ. Or, l'utilisation de Ngenla<sup>MC</sup> auprès d'enfants de moins de 3 ans apparaît préoccupante, particulièrement chez ceux dont le risque d'hypoglycémie est élevé, selon les cliniciens. Les concentrations résiduelles de GH disponibles à la fin de l'intervalle posologique de Ngenla<sup>MC</sup> pourraient être insuffisantes pour assurer le contrôle de la glycémie. De plus, les jeunes enfants ont les taux de liaison d'IGF-1 très variables, ce qui limite l'interprétation des résultats et leur fiabilité à des fins d'ajustement posologique. En raison des incertitudes associées au traitement par Ngenla<sup>MC</sup>, les cliniciens jugent préférable de limiter son utilisation aux enfants de plus de 5 ans, chez qui la fiabilité des mesures d'IGF-1 permet l'ajustement posologique.

Finalement, les experts estiment que le besoin des patients est comblé par la présence de nombreuses préparations de somatotrophine et que les données actuelles ne leur permettent pas de conclure avec certitude que Ngenla<sup>MC</sup> est une option de traitement aussi sécuritaire. En raison des incertitudes soulevées lors l'analyse des données scientifiques, des données supplémentaires à long terme sont souhaitées.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Ngenla<sup>MC</sup> est le 1<sup>er</sup> analogue de la somatotrophine pour injection hebdomadaire approuvée par Santé Canada.
- Des préparations de somatotrophine indiquées pour le traitement des enfants présentant un déficit en GH figurent à la section des médicaments d'exception des listes. L'utilisation de ces préparations implique des injections quotidiennes. Un besoin existe pour un traitement plus commode, qui permettrait de réduire le nombre d'injections requises, tout en étant aussi efficace, sécuritaire et bien toléré que les injections quotidiennes.
- La démonstration de l'efficacité et de l'innocuité de Ngenla<sup>MC</sup> repose sur les résultats de 2 études de phase III au cours desquelles il a été comparé au Genotropin<sup>MC</sup>. Les résultats de l'une de ces études permettent de conclure à la non-infériorité du traitement par Ngenla<sup>MC</sup> par rapport à celui

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

par Genotropin<sup>MC</sup> sur le plan de la vitesse de croissance. Cette conclusion est appuyée par les résultats de la 2<sup>e</sup> étude.

- Les injections de Ngenla<sup>MC</sup> semblent être moins bien tolérées que celles de Genotropin<sup>MC</sup>, principalement en raison de l'incidence de douleur au point d'injection. De plus, le dosage des concentrations d'IGF-1, marqueur de substitution de la concentration sanguine de somatotrophine, montre que plus de ■ % des patients du groupe Ngenla<sup>MC</sup> ont été exposés à des concentrations dépassant le seuil sécuritaire recommandé et qu'en conséquence, la dose de Ngenla<sup>MC</sup> a dû être réduite chez environ ■ % des patients.
- Selon les cliniciens, la dose de Genotropin<sup>MC</sup> utilisée dans l'étude de phase III est supérieure à la dose généralement recommandée en pratique clinique au Québec. Selon eux, cela porte à croire qu'à la posologie recommandée, la dose de Ngenla<sup>MC</sup> pourrait être trop élevée.
- L'exposition prolongée à de trop fortes concentrations de somatotrophine est associée à un risque accru de complications graves à court et à long terme. Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de Ngenla<sup>MC</sup> durant la semaine suivant une injection et la possibilité que les patients soient exposés à des doses trop élevées à long terme suscitent des inquiétudes de la part des cliniciens.
- Après l'évaluation de données pharmacodynamiques, il est incertain si le moment recommandé pour une mesure d'IGF-1 à des fins d'ajustement posologique, soit 4 jours postdose, est adéquat.
- L'injection hebdomadaire de Ngenla<sup>MC</sup> est plus commode qu'une injection quotidienne de somatotrophine.
- Il n'y a aucune donnée comparant l'observance au traitement par le somatogon à celle du traitement par la somatotrophine.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Ngenla<sup>MC</sup>, pour le traitement du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de GH endogène, ne peut être reconnue. La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position majoritaire**

- La norme actuelle de traitement des enfants atteints d'un déficit en GH consiste à rétablir l'activité hormonale par l'apport exogène d'analogues de la GH, sous forme d'injections quotidiennes sous-cutanées. Les membres sont d'avis que plusieurs options de traitement efficaces et sécuritaires figurent actuellement sur les listes des médicaments.
- Les membres reconnaissent que les résultats d'une étude de bonne qualité permettent de conclure que le traitement par Ngenla<sup>MC</sup> est non inférieur à celui par Genotropin<sup>MC</sup> sur le plan de l'efficacité, mais jugent que les traitements se distinguent sur le plan de l'innocuité.
- Les injections de Ngenla<sup>MC</sup> semblent être plus douloureuses que celles de Genotropin<sup>MC</sup> et à la posologie recommandée, une proportion cliniquement significative de patients a été exposée à des concentrations de GH dépassant le seuil sécuritaire d'IGF-1 recommandé, et des ajustements de dose ont été nécessaires.
- Les membres sont également préoccupés par l'opinion des cliniciens qui estiment que la dose de Genotropin<sup>MC</sup> utilisée dans l'étude pivot, de même que la vitesse de croissance observée,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ne sont pas représentatives de la pratique clinique au Québec. En conséquence, ils se questionnent sur la validité externe de cette étude et sur la possibilité que la posologie recommandée de Ngenla<sup>MC</sup> soit trop élevée.

- L'exposition prolongée à de trop fortes concentrations de somatotrophine est associée à un risque accru de complications graves à court et à long terme.
- Bien que les membres reconnaissent que le traitement par injections hebdomadaires de Ngenla<sup>MC</sup> est plus commode qu'un traitement par injections quotidiennes avec les autres somatotrophines, ils jugent que les données actuelles ne permettent pas de conclure que Ngenla<sup>MC</sup> est une option de traitement aussi sécuritaire que celles déjà disponibles.
- En raison des incertitudes soulevées lors de l'analyse des données scientifiques, les membres sont d'avis que des données supplémentaires à long terme sont nécessaires afin d'apprécier l'efficacité et l'innocuité de Ngenla<sup>MC</sup>.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Les membres considèrent que le profil d'innocuité de Ngenla<sup>MC</sup> ne diffère de celui des autres préparations de somatotrophine que par la fréquence à laquelle certains effets indésirables sont rapportés. La conduite clinique appropriée en présence de ces événements est bien établie, tout comme les mesures nécessaires à l'ajustement posologique.
- Le traitement par injections hebdomadaires de Ngenla<sup>MC</sup> se distingue des options de traitement disponibles par sa plus grande commodité.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** CADTH Reimbursement Recommendation. Somatogon (Ngenla). March 2022. [En ligne.] Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0683%20Ngenla%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
- **Allen DB, Bäckeljauw P, Bidlingmaier M, et coll.** GH safety workshop position paper: A critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):P1-9.
- **Christiansen JS, Bäckeljauw PF, Bidlingmaier M, et coll.** Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol* 2016;174(6):C1-8.
- **Cianfarani S.** Safety of Pediatric rhGH Therapy: An Overview and the Need for Long-Term Surveillance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:811846.
- **Collett-Solberg PF, Ambler G, Bäckeljauw PF, et coll.** Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):1-14.
- **Deal C, Kirsch S, Chanoine JP, et coll.** Growth hormone treatment of Canadian children: Results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *CMAJ Open* 2018;6(3):E372-e83.
- **Deal C, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, et coll.** Efficacy and safety of weekly somatogon vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: A phase 3 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(7):e2717-28.
- **European Medicines Agency (EMA).** Ngenla: EPAR – Public assessment report. March 2022. [En ligne.] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Fisher D, Pastrak A, Choe J, et coll.** Poster ICE2021-1368. Impact of Post-Dose Sampling Time on IGF-1 SDS With Long-Acting Somatogon (Human Growth Hormone – hGH-CTP) Therapy. 19th International Congress of Endocrinology (ICE 2021 Virtual) Feb 24 – Feb 28, 2021.
- **Fisher DM, Rosenfeld RG, Jaron-Mendelson M, et coll.** Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of MOD-4023, a Long-Acting Human Growth Hormone, in Growth Hormone Deficiency Children. *Horm Res Paediatr* 2017;87(5):324-32.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



- **Greulich WW, Pyle SJ.** Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 1st ed. Palo Alto: Stanford University Press; 1959;1-272.
- **Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et coll.** Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86(6):361-97.
- **Grimberg A, Huerta-Saenz L, Grundmeier R, et coll.** Gender Bias in U.S. Pediatric Growth Hormone Treatment. *Sci Rep* 2015;5:11099.
- **Grimberg A, Lindberg A, Wajnrajch M, et coll.** Racial/Ethnic Disparities in US Pediatric Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr* 2018;90(2):102-8.
- **Hawkes CP, Gunturi H, Dauber A, et coll.** Racial and Ethnic Disparities in the Investigation and Treatment of Growth Hormone Deficiency. *J Pediatr* 2021;236:238-45.
- **Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, et coll.** Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatogon Compared With Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children With Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results From a Randomized Phase 3 Study. *Horm Res Paediatr* 2022;
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Norditropin<sup>MC</sup> Nordiflex<sup>MC</sup> – Traitement du retard de croissance. Québec, Qc : INESSS, 2015. [En ligne.] Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2015/Norditropin\\_Nordiflex\\_2015\\_07\\_cav.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Norditropin_Nordiflex_2015_07_cav.pdf)
- **Kamoun C, Hawkes CP, Gunturi H, et coll.** Growth Hormone Stimulation Testing Patterns Contribute to Sex Differences in Pediatric Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr* 2021;94(9-10):353-63.
- **Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, et coll.** Circulating Insulin-like Growth Factor-I Concentrations and Risk of 30 Cancers: Prospective Analyses in UK Biobank. *Cancer Res* 2020;80(18):4014-21.
- **Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, et coll.** Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007;59(5):500-16.
- **National Organization for Rare Disorders.** Growth Hormone Deficiency. 2016. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2022.] Disponible à : <https://rarediseases.org/rare-diseases/growth-hormone-deficiency/>
- **Opko Biologics.** Protocol for Clinical Study CP-4-006 – USA. Protocol Number CP-4-006 Amendment 2, 27-APR-2018. [En ligne.] Disponible à : [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/04/NCT02968004/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/04/NCT02968004/Prot_000.pdf)
- **Orphanet.** Insuffisance somatotrope non acquise isolée. ORPHA :631 [En ligne. Page consultée le 18 mai 2022.] Disponible à : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=631](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=631)
- **Orphanet.** L'acromégalie. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Octobre 2007. [En ligne.] Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Acromegalie-FRfrPub408.pdf>
- **Papier K, Knuppel A, Perez-Cornago A, et coll.** Circulating insulin-like growth factor-I and risk of 25 common conditions: Outcome-wide analyses in the UK Biobank study. *Eur J Epidemiol* 2022;37(1):25-34.
- **Pfizer Canada.** Genotropin, Monographie de produit. Datée du 2020/06/22. [En ligne.] Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00057259.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057259.PDF)
- **Pfizer Canada.** Ngenla, Monographie de produit. Datée du 2021/10/26. [En ligne.] Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00063699.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063699.PDF)
- **Santé Canada.** Sommaire de motifs de décision (SMD) portant sur Ngenla. Émis le 2022/01/31. [En ligne. Page consultée le 10 mai 2022] Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00572>
- **Tidblad A.** The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatr* 2022;111(2):215-24.
- **Turner-Bowker DM, Yaworsky A, Palladino A, et coll.** Development and Psychometric Evaluation of the Life Interference Questionnaire for Growth Hormone Deficiency (LIQ-GHD) to Assess Growth Hormone Injection Burden in Children and Adults. *Patient* 2020;13(3):289-306.
- **Wajnrajch M, Miller BS, Steelman J, MD, et coll.** Poster 7129. Switch data from the open-label extension of the pivotal phase 3 study of once weekly somatogon compared to daily somatropin in pediatric patients with growth hormone deficiency (pGHD). Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO 2021). [En ligne.] Disponible à : [https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/opko/files/pages/opko/db/326/pre\\_event\\_details/006\\_Switch\\_ENDO21\\_poster\\_UPLOAD\\_26Feb21.pdf](https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/opko/files/pages/opko/db/326/pre_event_details/006_Switch_ENDO21_poster_UPLOAD_26Feb21.pdf).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et coll.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract* 2019;25(11):1191-232.
- **Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL, et coll.** Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:637209.
- **Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, et coll.** Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of a Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1578-87.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).