

## OMNITROPE<sup>MC</sup> – Syndrome de Turner et déficit en hormone de croissance FÉVRIER 2016

**Marque de commerce :** Omnitrope  
**Dénomination commune :** Somatotrophine  
**Fabricant :** Sandoz  
**Forme :** Solution injectable  
**Teneurs :** 5 mg et 10 mg

### Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Omnitrope<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte et le pour traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

#### Indications reconnues pour le paiement

- ◆ pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez les personnes dont la croissance osseuse est terminée s'ils répondent aux critères suivants :
  - somatotrophine sérique ou plasmatique entre 0 et 3 µg/l lors d'une épreuve de stimulation pharmacologique.

Chez les personnes présentant un déficit multiple d'hormones hypophysaires, ainsi que pour confirmer une déficience acquise durant l'enfance ou l'adolescence, une seule épreuve de stimulation pharmacologique est nécessaire. Dans le cas d'un déficit isolé en hormone de croissance, une deuxième épreuve est requise.

Le test recommandé est l'hypoglycémie insulinique; si toutefois ce test est contre-indiqué, le test au glucagon peut lui être substitué.
- si le déficit est acquis à l'âge adulte, il doit être consécutif à une maladie hypophysaire ou hypothalamique ou encore à une chirurgie, à une radiothérapie ou à un traumatisme.
- ◆ pour le traitement du syndrome de Turner :
  - le syndrome doit avoir été démontré par un caryotype compatible avec ce diagnostic (absence complète ou anomalie de structure d'un des chromosomes X). Ce caryotype peut être homogène ou en mosaïque;
  - sont exclues les filles dont l'âge osseux atteint 14 ans;

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

- sont exclues les filles chez qui, en cours de traitement, la vitesse de croissance tombe à un niveau inférieur à 2 cm par an, évaluée lors de deux visites consécutives (à intervalle de trois mois).

## Évaluation

### AVANT-PROPOS

Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, Omnitrope<sup>MC</sup> est un produit biologique ultérieur (PBU), c'est-à-dire un produit biologique dont la structure et la composition moléculaire sont semblables à celles d'un produit biologique novateur, dont le brevet est venu à échéance. La mise en marché d'un PBU vise principalement à réduire le fardeau économique pour le patient ainsi que le tiers payeur, qu'il soit public ou privé.

Les médicaments biologiques sont une classe de médicaments dérivés d'organismes vivants. Contrairement aux médicaments génériques, la structure de ces produits est beaucoup plus complexe et variée. Leur processus d'approbation par les organismes règlementaires diffère donc de celui des médicaments génériques. Des exigences spécifiques aux PBU, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, ont été développées. Au Canada, des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un PBU (*Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, Santé Canada 2010). Selon ces lignes directrices, l'approbation d'un PBU repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, basée sur un exercice rigoureux de caractérisation des propriétés physicochimiques et de l'activité biologique de la substance. Lorsque la biosimilarité est démontrée de façon satisfaisante, un ensemble de données non cliniques et cliniques comparativement au médicament de référence est analysé pour soutenir les indications cliniques demandées par le fabricant. Les données soumises peuvent être réduites, car l'extrapolation des indications du médicament de référence est possible, selon certains critères. L'extrapolation doit être fondée sur le mécanisme d'action, le mécanisme physiopathologique de la maladie ou des affections en cause, le profil d'innocuité des affections ou des populations respectives et les expériences cliniques liées au médicament biologique de référence. Par ailleurs, Santé Canada exige un suivi de pharmacovigilance plus exhaustif pour les PBU afin de s'assurer de leur innocuité à long terme. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription de PBU en tenant compte de ces éléments.

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Omnitrope<sup>MC</sup> est une somatotrophine qui est un homologue synthétique de l'hormone de croissance humaine produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le produit de référence qui a servi à son homologation est Genotropin<sup>MC</sup>. Récemment, Omnitrope<sup>MC</sup> a obtenu une approbation par Santé Canada pour de nouvelles indications, notamment « pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les filles dont les épiphyses ne sont pas soudées », et cet avis de confirmation a été reçu en fonction du cadre réglementaire sur les PBU appliqué par Santé Canada. Omnitrope<sup>MC</sup> est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène. D'autres somatotrophines indiquées pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner sont inscrites à la section des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

médicaments d'exception, soit Genotropin<sup>MC</sup>, Humatrope<sup>MC</sup>, Nutropin<sup>MC</sup> et Saizen<sup>MC</sup>. Il s'agit de la première évaluation d'Omnitrope<sup>MC</sup> par l'INESSS pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

Par ailleurs, lors de l'évaluation d'Omnitrope<sup>MC</sup> en juin 2010, l'INESSS n'a pas pu reconnaître sa valeur thérapeutique pour le déficit en hormone de croissance en l'absence de données concernant cette indication. Il est à noter que cette recommandation a été formulée au cours des travaux de développement des nouvelles exigences spécifiques aux PBU par divers organismes d'homologation dont Santé Canada. Dans ce contexte, l'INESSS a jugé opportun de réévaluer Omnitrope<sup>MC</sup> pour le déficit en hormone de croissance chez l'adulte en plus de celle pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique d'Omnitrope<sup>MC</sup> pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner, l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants :

- évaluation de la preuve qui soutient la biosimilarité d'Omnitrope<sup>MC</sup> avec son produit de référence au niveau de la structure moléculaire;
- évaluation des fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation des données cliniques pour ces indications;
- appréciation de l'efficacité et de l'innocuité relatives d'Omnitrope<sup>MC</sup> avec d'autres hormones de croissance.

Dans un premier temps, les données de caractérisation comparatives non publiées évaluées par Santé Canada ont été revues afin de mieux apprécier les différences pouvant exister entre la structure moléculaire d'Omnitrope<sup>MC</sup> et celle de Génotropin<sup>MC</sup>. Il est à noter qu'en comparaison avec d'autres médicaments biologiques, la molécule de l'hormone de croissance est relativement simple et bien caractérisée. Une analyse des résultats de plusieurs méthodes visant à étudier la caractérisation physicochimique et l'activité biologique des deux produits confirme la similarité de la structure d'Omnitrope<sup>MC</sup> avec Genotropin<sup>MC</sup>. De plus, les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisées montrent qu'Omnitrope<sup>MC</sup> est un produit biosimilaire à Genotropin<sup>MC</sup> et qu'il respecte les critères de bioéquivalence définis par Santé Canada. Les marqueurs biologiques évalués pour décrire l'effet de la somatotropine sont aussi comparables entre les différentes formulations d'Omnitrope<sup>MC</sup> et de Genotropin<sup>MC</sup>. Ainsi, la démonstration de la biosimilarité d'Omnitrope<sup>MC</sup> avec le produit de référence Genotropin<sup>MC</sup> est jugée satisfaisante.

Dans un deuxième temps, les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation de données cliniques ont été revus. En effet, bien que les études cliniques d'Omnitrope<sup>MC</sup> soient limitées aux enfants ayant un déficit en hormone de croissance, Santé Canada a accepté l'extrapolation de ces données cliniques à d'autres indications, notamment pour le déficit en hormone de croissance chez les adultes et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner. L'élargissement des indications s'est fondé sur la démonstration d'une similarité entre Omnitrope<sup>MC</sup> et Genotropin<sup>MC</sup> sur le plan de la qualité du produit, du mode d'action, du profil d'innocuité, du schéma posologique ainsi que sur l'expérience clinique avec le produit de référence. La similarité de la pathophysiologie du déficit en hormone de croissance chez l'enfant avec celle de l'adulte ou celle des personnes atteintes du syndrome de Turner a également été prise en compte. L'INESSS a procédé à l'évaluation de ces arguments

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

scientifiques et il juge qu'ils sont suffisamment robustes pour soutenir les indications pour le déficit en hormone de croissance chez les adultes et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

Finalement, l'INESSS a procédé à l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité relatives d'Omnitrope<sup>MC</sup> avec d'autres hormones de croissance. Notons d'abord que lors de l'évaluation de juin 2010, les bénéfices cliniques d'Omnitrope<sup>MC</sup> ont été reconnus comme étant les mêmes que ceux de Genotropin<sup>MC</sup>. De plus, la révision de données d'efficacité de Genotropin<sup>MC</sup> portant sur différentes indications a permis de conclure que ce dernier entraîne un effet sur la croissance d'ampleur semblable à celui des autres somatotrophines. Tout mène donc à croire qu'Omnitrope<sup>MC</sup> possède une efficacité et une innocuité comparables à celles des autres somatotrophines non seulement lorsqu'il est utilisé chez les personnes présentant un retard de croissance, mais également chez celles ayant une petite taille associée au syndrome de Turner. L'opinion des experts consultés appuie également ce constat. Ceux-ci sont effectivement d'avis que l'expérience clinique acquise avec cette classe de médicaments fait en sorte qu'il n'y a pas lieu de croire qu'Omnitrope<sup>MC</sup> serait moins efficace que les autres somatotrophines. Ces dernières se distinguent essentiellement par leurs dispositifs d'administration, dont le choix repose sur les préférences des patients. De plus, l'innocuité est jugée comparable pour toutes les somatotrophines. L'INESSS considère donc que les bénéfices cliniques d'Omnitrope<sup>MC</sup> sont semblables à ceux des autres somatotrophines inscrites, peu importe le dispositif d'administration utilisé.

### **Besoin de santé**

Les hormones de croissance sont disponibles en plusieurs teneurs et présentations notamment sous forme de stylo auto-injecteur et de seringue préremplie. Les patients et leur famille, de concert avec l'équipe médicale, peuvent choisir l'hormone de croissance en fonction du type de dispositif offert et de ses principales caractéristiques notamment la facilité d'utilisation. La gamme élargie d'options s'avère intéressante pour les patients et favorise l'accès à un produit répondant mieux à leurs besoins. Un dispositif bien adapté au patient peut permettre d'accroître l'autonomie dans l'administration de la thérapie et l'observance au traitement. Omnitrope<sup>MC</sup> apporte tout au plus une option supplémentaire.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

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

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique d'Omnitrope<sup>MC</sup> pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner et pour le déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

#### **Motifs de la position unanime**

- Omnitrope<sup>MC</sup> a obtenu un avis de conformité selon le cadre réglementaire appliqué par Santé Canada en ce qui concerne les PBU.
- La démonstration de la biosimilarité du PBU Omnitrope<sup>MC</sup> avec le produit de référence Genotropin<sup>MC</sup> est satisfaisante.
- L'extrapolation des données cliniques chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance aux deux indications à l'étude est acceptable.
- L'efficacité et l'innocuité d'Omnitrope<sup>MC</sup> sont semblables à celles des autres somatotrophines inscrites aux listes, peu importe le dispositif d'administration utilisé.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix d'une cartouche d'Omnitrope<sup>MC</sup> varie de 139,50 \$ à 279 \$ selon la concentration. Son coût par milligramme est de 27,90 \$, ce qui est inférieur ou égal à celui des autres somatotrophines (de 27,90 \$ à 43,50\$).

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre les différentes somatotrophines, l'INESSS est en mesure de réaliser une analyse de minimisation des coûts. L'usage d'Omnitrope<sup>MC</sup> engendre un coût neutre ou une économie par milligramme allant jusqu'à 15,60 \$ selon son comparateur. Pour ces raisons, Omnitrope<sup>MC</sup> satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Compte tenu du fait qu'Omnitrope<sup>MC</sup> a la même dénomination commune, forme et teneurs qu'Humatrope, Nutropin<sup>MC</sup> AQ Pen, Nutropin<sup>MC</sup> AQ NuSpin 5, Nutropin<sup>MC</sup> AQ NuSpin 10 ainsi que Saizen<sup>MC</sup>, son inscription aux listes implique que la méthode du prix le plus bas (PPB) servira à établir le prix payable des somatotrophines à une teneur de 5 mg et de 10 mg pour trois indications : le retard de croissance, le déficit en hormone de croissance chez l'adulte et la petite taille associée au syndrome de Turner. Ainsi, si une personne souhaite recevoir une somatotrophine, à une teneur de 5 mg ou de 10 mg, dont le prix de vente garanti est supérieur au prix payable, elle devra déboursier un excédent variant d'environ 900 \$ à 4 000 \$ annuellement, selon la posologie utilisée et sa maladie. Cela représente pour le patient un fardeau financier important. Ce regroupement administratif des teneurs de 5 mg et de 10 mg de somatotrophines pourrait toucher environ 60 patients. Il est à noter que les résultats présentés proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> août 2014 au 31 juillet 2015.

Puisqu'il existe plusieurs types de dispositifs pour l'administration des somatotrophines, un enseignement doit être fourni au patient ou à sa famille à la suite d'une ordonnance de

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

somatotrophine, afin que ceux-ci soient en mesure de maîtriser les différentes fonctionnalités du dispositif, comme la sélection de la dose et les techniques d'injections. Actuellement, cet enseignement est réalisé par l'équipe médicale qui effectue le suivi du patient. Advenant un changement de dispositif, l'enseignement du mode d'emploi devra être fait à nouveau. L'application de la méthode du PPB pour la somatotrophine à une teneur de 5 mg et 10 mg pourrait avoir pour effet de mobiliser des ressources supplémentaires.

### Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant repose sur des données épidémiologiques afin de quantifier le nombre de personnes touchées par le syndrome de Turner. Il en résulte que ■ personnes en moyenne pourraient recevoir des préparations d'hormones de croissance chaque année pour ce syndrome et que ■ % seraient couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Les parts de marché d'Omnitrope<sup>MC</sup> seraient de ■ %, ■ % et ■ % pour les trois premières années d'inscription. Cela représenterait ■, ■ et ■ patients pour les 3 premières années.

### Impact budgétaire net de l'ajout d'indications de paiement à Omnitrope<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte et pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	-137 220 \$	-151 183 \$	-152 686 \$	-441 089 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-629 674 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			0 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles sont effectuées chez une population atteinte du syndrome de Turner.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS accepte la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, il considère aussi les éléments suivants :

- La méthode du prix le plus bas est appliquée à tous les produits ayant des teneurs de 5 mg et de 10 mg à la suite du regroupement administratif de ces teneurs.
- La population adulte atteinte de déficit en hormone de croissance est également incluse.

En se basant sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> août 2014 au 31 juillet 2015, l'ajout d'indications de paiement à Omnitrope<sup>MC</sup> pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner et du déficit en hormone de croissance chez l'adulte générerait des économies au budget de la RAMQ estimées à 440 000 \$ pour les 3 prochaines années.

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

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent unanimement l'ajout d'Omnitrope<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner et du déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- Omnitrope<sup>MC</sup> a obtenu un avis de conformité selon le cadre réglementaire appliqué par Santé Canada en ce qui concerne les PBU.
- La démonstration de la biosimilarité du PBU Omnitrope<sup>MC</sup> avec le produit de référence Genotropin<sup>MC</sup> est satisfaisante.
- L'extrapolation des données cliniques chez les enfants avec un déficit en hormone de croissance aux deux autres indications à l'étude est acceptable.
- L'efficacité et l'innocuité d'Omnitrope<sup>MC</sup> sont semblables à celles des autres somatotrophines, et ce, à un coût égal ou moindre.
- Le regroupement administratif d'Omnitrope<sup>MC</sup> à teneurs de 5 mg et de 10 mg à l'encadré des somatotrophines de la liste permettra l'application du PPB, ce qui générerait des économies de l'ordre de 440 000 \$ au budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

#### PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Santé Canada**. Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU). Émis en mars 2010. 20 p. [En Ligne. Page consultée le 16 octobre 2015] [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-fra.pdf).

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

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