

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



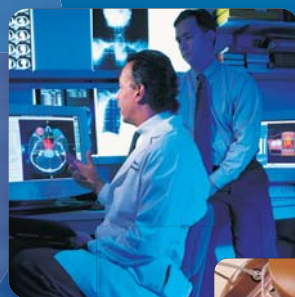
Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

ETS

numéro 35
décembre 2007

Étude méthodique et évaluation
économique du traitement par
l'hormone de croissance dans le
syndrome de Turner



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613-226-2553
Télec. : 613-226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications voulues du site
Web de l'ACMTS :
<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Li H, Banerjee S, Dunfield L, Kirby J, Jones M, Hamilton J, Deal C, Hadjiyannakis S, Normandin S, Tsakonas E. *Étude méthodique et évaluation économique du traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner* [Aperçu technologique numéro 35]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2007
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN : 1203-9365 (version imprimée)
ISSN : 1481-451X (version électronique)
O0461 – décembre 2007

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386
RENVOI DES ARTICLES NON DISTRIBUABLES PORTANT UNE ADRESSE CANADIENNE
À AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**Étude méthodique et évaluation économique
du traitement par l'hormone de croissance
dans le syndrome de Turner**

décembre 2007

Nous remercions Fiona Hendry de son aide précieuse dans la préparation du présent aperçu qui reprend les grandes lignes du rapport exhaustif de Li et ses collaborateurs.

Le présent aperçu couvre l'essentiel du rapport d'évaluation technologique commandé par l'ACMTS : Li H, Banerjee S, Dunfield L, Kirby J, Jones M, Hamilton J, Deal C, Hadjiyannakis S, Normandin S, Tsakonas E. *Recombinant human growth hormone for treatment of Turner syndrome: Systematic review and economic evaluation* [Rapport technologique numéro 96]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs.

Étude méthodique et évaluation économique du traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner

Technologie et maladie

L'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) dans la prise en charge du syndrome de Turner (ST).

Sujet

Compte tenu du coût élevé du traitement par rhGH et de l'émergence de données probantes quant à son effet clinique dans le ST, les décideurs doivent disposer de données probantes pour éclairer leurs décisions quant au remboursement des frais de ce traitement.

Méthode et résultats

Les essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et les études comparatives observationnelles recensés, mettant en opposition rhGH et le placebo ou l'abstention thérapeutique, sont examinés dans le cadre d'une étude méthodique. Les paramètres d'intérêt sont la croissance, les effets indésirables (EI) et la qualité de vie (QdeV). Une méta-analyse a été effectuée lorsque approprié. Des analyses économiques primaires ont également été entreprises, dans la perspective du système de santé public et l'horizon temporel de la vie entière. Six ECR et neuf études observationnelles, dont la durée va d'un à huit ans, ont été examinés. Ces études démontrent que rhGH accélère la vitesse de croissance et produit un gain statural. Elles ne mentionnent pas d'EI graves. Les données sur la QdeV, provenant de deux ECR, sont disparates, d'où l'impossibilité de tirer une conclusion quant à l'influence de rhGH sur la QdeV. L'analyse économique de référence indique que le rapport coût-efficacité supplémentaire (RCES) du traitement par rhGH, comparativement à l'abstention thérapeutique, est de 23 630 \$ CA le centimètre du gain statural final ou de 243 078 \$ l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée.

Incidence sur la prise de décisions

- **Le traitement par rhGH exerce un effet favorable indéniable sur la taille finale, mais son influence sur la QdeV est incertaine.** Les données probantes disponibles révèlent que le traitement par rhGH accélère la vitesse de croissance et produit un gain statural, par rapport au placebo ou à l'abstention thérapeutique. Le traitement est manifestement sûr, il n'occasionne pas d'EI graves, et peu ou pas d'EI. Les données sur la QdeV, issues de deux études, sont disparates et non concluantes.
- **Dans cette indication en général, rhGH est rentable pourvu que le payeur soit disposé à payer plus de 200 000 \$ CA la QALY.** Du point de vue éthique cependant, rembourser le traitement par rhGH se justifierait jusqu'au moment où la patiente atteint la limite inférieure de l'écart des tailles adultes normales.
- **Le financement public du traitement par rhGH nécessitera des fonds supplémentaires.** Dans l'éventualité où toutes les patientes souffrant du ST âgées de 10 à 15 ans sont admissibles au traitement par rhGH, à savoir près de 400 jeunes filles, l'impact budgétaire annuel au Canada s'élèverait à 11,3 millions de dollars. Le scénario le plus probable veut que de 40 % à 50 % des patientes admissibles soient soumises au traitement, et que l'impact budgétaire diminue en proportion.

Le présent aperçu couvre les grandes lignes du rapport d'évaluation technologique exhaustif disponible sur le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca) : Li H, Banerjee S, Dunfield L, Kirby J, Jones M, Hamilton J, Deal C, Hadjiyannakis S, Normandin S, Tsakonas E. *Recombinant human growth hormone for treatment of Turner syndrome: Systematic review and economic evaluation.*

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : 613-226-2553 Téléc. : 613-226-5392 www.acmts.ca

L'ACMTS est un organisme indépendant et sans but lucratif, désireux d'éclairer la prise de décision en santé en offrant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

1 Introduction

Le syndrome de Turner (ST), anomalie chromosomique essentiellement féminine, est lié à l'absence partielle ou complète d'un chromosome sexuel, X en l'occurrence¹. Sa prévalence varie de 1 cas sur 2 500 à 1 cas sur 3 000 naissances vivantes chez la fille¹. Au Canada, l'on estime que le nombre de cas de ST (de la naissance à l'âge de 12 ans) va de 660 à 792. Le risque d'apparition du ST ne semble pas augmenter dans des groupes raciaux ou ethniques particuliers, ni avec l'âge de la mère².

Les chromosomes sexuels exerçant un rôle dans le développement des tissus et organes reproducteurs, leur mutation a des conséquences multiples³, le retard statural étant le plus fréquent (chez 88 % à 100 % des patientes). Dès la naissance, la plupart des filles atteintes du ST ont une taille inférieure à celle des filles normales. Cette tendance se maintient jusqu'à la taille adulte. La taille finale moyenne des filles souffrant du ST qui ne sont pas traitées varie de 136,7 cm au Japon à 146,9 cm en Allemagne⁴. En général, les filles souffrant du ST ont près de 20 cm de moins que la taille normale de leur groupe ethnique d'appartenance³, quoiqu'il y ait des fluctuations individuelles dues à la taille des parents, à l'âge au début de la puberté, à l'état nutritionnel et au contexte social.

Le diagnostic du ST devrait être posé à la lumière des manifestations physiques et de l'analyse chromosomique. La prise en charge du ST nécessite à la fois une évaluation médicale continue et une évaluation à certains âges⁵⁻⁷.

Le traitement de référence du ST se compose d'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) seule ou couplée avec de l'oestrogène ou oxandrolone⁸. L'hormone de croissance (rhGH) est habituellement administrée par injection sous-cutanée à une dose allant de 0,3 mg/kg à 0,375 mg/kg chaque semaine^{7,9}. La dose est adaptée en fonction de la réponse de la patiente sur le plan de sa croissance. Malgré que l'âge optimal d'instauration du traitement par rhGH n'ait pas été établi⁷, l'hormone de croissance est en général prescrite au moment du diagnostic jusqu'à la fin de la croissance⁹.

L'hormone de croissance est injectée le soir, à l'aide d'une seringue ou d'un stylo injecteur. La surveillance périodique, aux quatre à six mois, est recommandée pour évaluer l'efficacité, l'observance thérapeutique et l'adaptation posologique. Le traitement est interrompu quand la taille adulte finale est atteinte ou avant si la patiente l'arrête d'elle-même.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de quatre produits renfermant l'hormone rhGH (ou somatropine) : Humatrope[®] (Eli Lilly), Saizen[®] (Serono), Nutropin[®] (Roche) et Serostim[®] (Serono)¹². Les trois premiers sont indiqués dans le ST et ils sont disponibles selon diverses concentrations, compositions, formules et prix (voir le tableau 1). La couverture de ces produits varie selon la province et le programme.

Le prix d'Humatrope (flacon de 6 mg) dans la liste des médicaments assurés par Santé et Bien-être Alberta est de 301,02 \$ CA, soit 50,17 \$ le mg. Étant donné que la dose est déterminée en fonction du poids (p. ex., 0,3 mg/kg chaque semaine), le coût annuel du traitement par rhGH d'une fillette de cinq ans serait de 14 088 \$ CA, et celui d'une jeune fille de 12 ans de 32 871 \$ CA. Dans ce calcul, le poids de la fillette de cinq ans et de la jeune fille de 12 ans est respectivement de 18 kg et de 42 kg¹³.

Tableau 1 : Produits renfermant rhGH vendus au Canada* et leur prix[†]

Nom	DIN	Concentration	\$ CA le mg
Humatrope	02243077	6 mg de somatropine + 3,15 mL de diluant	46,67
Humatrope INJ	00745626	somatropine 1 mg/mL	46,67
Humatrope	02243079	24 mg de somatropine + 3,15 mL de diluant	46,67
Humatrope	02243078	12 mg de somatropine + 3,15 mL de diluant	46,67
Saizen	02272083	somatropine 5,83 mg/mL ou flacon de 8,8 mg	39,55
Saizen	02237971	trousse de 5 mg de somatropine + 10 ml d'eau	43,50
Saizen	02215136	trousse de 3,3 mg de somatropine + 5 mL de chlorure de sodium	43,51
Nutropin	02249002	somatropine 10 mg/2 mL	38,18
Nutropin	02229722	somatropine 5 mg/mL	38,18
Nutropin	02216191	flacon de 10 mg de somatropine + flacon de 10 mL d'eau	38,18
Nutropin	02216183	flacon de 5 mg de somatropine + flacon de 10 mL d'eau	38,18
Serostim	02239046	trousse de 5 mg de somatropine + 1 mL d'eau	46,66
Serostim	02239047	Trousse de 6 mg de somatropine + 1 mL d'eau	—

DIN=numéro d'identification du médicament; rhGH=hormone de croissance recombinante humaine.

*Source d'information : Base de données sur les produits pharmaceutiques¹⁰

[†]Calculé selon le prix net du grossiste indiqué dans *PPS Pharma Buyers Guide*¹¹

2 Objectifs

Le projet de recherche évalue l'efficacité clinique et la rentabilité du traitement par rhGH dans le ST en répondant aux questions suivantes :

- Comparativement à l'abstention thérapeutique, quel est l'effet clinique de rhGH dans la prise en charge du retard statural dans le ST?
 - Quel est l'effet de rhGH sur les paramètres de la croissance?
 - Quels sont les effets indésirables, à court et à long termes, du traitement par rhGH?
 - Quel est l'effet de rhGH sur la qualité de vie (QdeV)?
- Le traitement par rhGH du retard statural dans le ST est-il rentable au Canada?
- Quel est l'impact budgétaire du financement public du traitement par rhGH chez les enfants atteintes du ST?

3 Examen clinique

Recherche documentaire

Une stratégie de recherche documentaire systématique a été conçue pour les besoins de l'examen clinique, Plusieurs bases de données ont été consultées, dont Medline, EMBASE, BIOSIS Previews, CINAHL, PsycINFO et The Cochrane Library. La recherche a été restreinte à la période de publication allant de 1980 à aujourd'hui, puisque rhGH n'est disponible que depuis 1985.

Critères et mode de sélection

Les études étaient retenues si elles satisfaisaient les critères suivants :

- Structure : essai comparatif et randomisé ou étude observationnelle comparative
- Population : des filles atteintes du ST
- Intervention : rhGH
- Comparateur : placebo ou abstention thérapeutique
- Paramètres : la croissance (taille finale, taille intermédiaire, vitesse de croissance), effets indésirables et QdeV.

Les études comptant moins de 20 patientes ou étudiant un traitement par rhGH de moins d'un an ont été écartées en raison de la faible probabilité qu'elles produisent des résultats robustes.

Deux examinateurs ont sélectionné, chacun de son côté, les essais et les études. Les divergences d'opinion entre eux quant au choix ont été réglées par consensus.

Résultats

La recherche documentaire a abouti à la recension de 527 mentions pertinentes, dont 81 ont été retenues aux fins d'évaluation approfondie du compte rendu intégral. Au total, 19 comptes rendus ont été sélectionnés : 10 décrivant six ECR et neuf portant sur neuf études observationnelles comparatives.

Caractéristiques des études

Cinq¹⁴⁻¹⁸ des six ECR sont des essais multicentriques, l'autre¹⁹ ne dit rien sur le nombre de centres. Le nombre de participantes va de 40 à 232, et la durée du traitement varie d'un an à sept ans. L'âge moyen des patientes au moment de référence va de 8,9 ans à 10,9 ans. L'âge osseux et la taille vont respectivement de 7,2 ans à 8,9 ans, et de 114 cm à 122 cm dans cinq ECR^{14-17,20}. Le caryotype (45,X) des patientes est indiqué dans quatre ECR^{14,17,19,20}. La proportion des filles dont le caryotype est 45,X varie de 55 % à 95 %.

La qualité des essais a été évaluée selon des critères repris de l'échelle Jadad et d'autres de l'échelle Hailey; deux ECR^{14,15} sont de qualité élevée, trois¹⁶⁻¹⁸ de bonne qualité et un¹⁹ de qualité passable.

Quant aux neuf études observationnelles comparatives opposant rhGH à l'absence de traitement dans le ST, quatre²¹⁻²⁴ sont de structure prospective, alors que cinq²⁵⁻²⁹ sont des études rétrospectives. Le nombre de patientes va de 26 à 123, et la durée du traitement varie de deux ans à huit ans. L'âge moyen des jeunes filles va de 10,2 ans à 21,7 ans.

La qualité des études observationnelles a été évaluée selon des critères repris de l'échelle Jadad et d'autres de l'échelle Hailey; une étude²¹ est de bonne qualité, six^{21-23,25,28,29} sont de qualité passable et deux^{26,27} de qualité médiocre.

Analyse et synthèse des données

a) Croissance et taille

Les chercheurs sont plusieurs à évaluer la croissance des patientes des études en examinant divers paramètres, dont la taille finale (TF), le score d'écart-type de taille (SETT), le changement de SETT (Δ SETT), la vitesse de croissance (VC) et le score d'écart-type de vitesse de croissance (SETVC).

Cinq^{14-18,30} des six ECR présentent des données sur la croissance. Un ECR canadien renferme des données qui couvrent une longue période (moyenne±ÉT=5,7±1,6 ans après la répartition aléatoire)¹⁴. Dans cet essai, la croissance des patientes traitées par rhGH est supérieure, comme l'illustre leur taille beaucoup plus élevée, à celle des patientes non soumises au traitement par rhGH. La différence moyenne (DM), accompagnée de l'intervalle de confiance (IC) de 95 %, est de 6,50 cm (4,28 à 8,72) pour ce qui est de la taille finale, de 1,00 (0,67 à 1,33) en ce qui a trait au SETT et de 1,30 (1,11 à 1,49) en ce qui concerne le ΔSETT. La taille finale moyenne des patientes traitées par rhGH est de 147,5 cm. Johnston¹⁶ et Kollmann¹⁷ constatent que le ΔSETT est plus grand chez les patientes traitées par rhGH pendant un an que chez les patientes non traitées.

Chez les patientes traitées par rhGH, les valeurs de la VC et du SETVC sont supérieures à celles des patientes non soumises au traitement (voir les tableaux 2 et 3), résultats qui penchent en faveur du traitement par rhGH dans le ST. Rosenfeld¹⁸ précise que la VC et le SETVC sont plus élevés quand l'oxandrolone fait partie du régime thérapeutique. Dans cet essai, la VC (exprimée sous forme de moyenne±ÉT) est de 6,60±1,20 sous l'effet de rhGH en monothérapie, de 9,80±1,40 pour ce qui est de rhGH combinée avec l'oxandrolone, de 3,8±1,1 sans rhGH et de 7,6±1,5 sous l'effet de l'oxandrolone en monothérapie.

Les ECR démontrent que l'hormone rhGH accélère la vitesse de croissance et procure un gain statural.

Tableau 2 : DM de VC dans les ECR comparant le traitement par rhGH à l'absence de traitement par rhGH

Essai	Nombre de patientes	Groupe	Période d'observation (ans)	DM (IC 95 %)
Canadien ³⁰	86	Tous les groupes	1	3,80 (3,29 à 4,31)
Canadien ³⁰	69	Tous les groupes	2	1,80 (1,27 à 2,33)
Quigley ¹⁵	90	Groupe sous rhGH à raison de 0,27 mg/kg chaque semaine et groupe témoin	1	2,40 (1,93 à 2,87)
Quigley ¹⁵	86	Groupe sous rhGH à raison de 0,36 mg/kg chaque semaine et groupe témoin	1	2,60 (2,14 à 3,06)
Rosenfeld ¹⁸	35	Groupes traités par l'oxandrolone	1	2,20 (1,24 à 3,16)
Rosenfeld ¹⁸	35	Groupes non traités par l'oxandrolone	1	2,80 (2,04 à 3,56)

IC=intervalle de confiance; VC=vitesse de croissance; DM=différence moyenne; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; rhGH=hormone de croissance recombinante humaine.

Tableau 3 : DM de SETVC dans les ECR comparant le traitement par rhGH à l'absence de traitement par rhGH

Essai	Nombre de patientes	Groupe	Période d'observation (ans)	DM (IC 95 %)
Canadien ³⁰	86	Tous les groupes	1	3,2 (2,65 à 3,75)
Canadien ³⁰	69	Tous les groupes	2	1,60 (1,02 à 2,18)
Rosenfeld ¹⁸	35	Groupes traités par l'oxandrolone	1	2,20 (1,19 à 3,21)
Rosenfeld ¹⁸	35	Groupes non traités par l'oxandrolone	1	3,20 (2,47 à 3,93)

IC=intervalle de confiance; SETVC=score d'écart-type de vitesse de croissance; DM=différence moyenne; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; rhGH=hormone de croissance recombinante humaine.

Sept^{21-24,26-28} des neuf études observationnelles comparatives présentent des données sur la croissance. Trois études prospectives^{21,23,24} indiquent que la taille finale des filles traitées par rhGH est remarquablement plus grande que celle des patientes non soumises au traitement par rhGH. L'analyse des données regroupées de ces études débouche sur une DMP (IC de 95 %) de 5,86 (4,30 à 7,41), en faveur du traitement par rhGH encore une fois.

Trois études rétrospectives²⁶⁻²⁸ constatent que la taille finale des patientes traitées par rhGH est plus élevée que celle des patientes non soumises à ce traitement, La différence est statistiquement significative dans une étude, mais pas dans les deux autres.

Deux études prospectives^{23,24} illustrent que le SETT des patientes traitées par rhGH est supérieur, de façon notable, à celui des patientes non traitées par l'hormone de croissance. L'analyse des données regroupées de ces études aboutit à une DMP (IC de 95 %) de 1,08 (0,78 à 1,38), en faveur de l'hormone de croissance. Deux études rétrospectives^{27,28} révèlent également que le SETT est plus élevé chez les patientes traitées par rhGH que chez les patientes non traitées par l'hormone. La différence est statistiquement significative dans une étude, mais pas dans l'autre.

Naeraa²² constate qu'il n'y a pas de différence sur le plan de la vitesse de croissance [DM (IC de 95 %)=0,00 (-1,50 à 1,50)]. En revanche, Dacou-Voutetakis²⁸ démontre que le SETVC est plus élevé dans le groupe traité par rhGH que dans l'autre.

Les études observationnelles comparatives révèlent que le traitement par rhGH procure un gain statural.

b) Qualité de vie

Deux ECR renferment des données sur la QdeV^{19,31}. Les études observationnelles comparatives ne disent rien sur ce sujet. Comme les données sont peu abondantes, il est impossible de tirer une conclusion quant à l'amélioration de la qualité de vie sous l'effet de rhGH comparativement à l'absence de traitement par l'hormone de croissance.

c) Effets indésirables

Les ECR ne font pas tous état des effets indésirables (EI). L'ECR canadien¹⁴ observe que les EI (intervention chirurgicale, otite moyenne, troubles auriculaires, troubles articulaires, troubles respiratoires et sinusite) sont beaucoup plus fréquents dans le groupe sous rhGH que dans le groupe témoin (pas de traitement par rhGH). Aucun décès n'est survenu dans le groupe sous rhGH. Une patiente du groupe témoin est morte des suites de la rupture d'un anévrisme de l'aorte.

Quigley³² mentionne que 5 % des patientes traitées par rhGH ont éprouvé des EI graves. Pour sa part, Rosenfeld²⁰ indique que les EI sont peu nombreux dans le groupe traité par rhGH en monothérapie. Deux patientes ont présenté un œdème transitoire, une a été aux prises avec de l'acné et une fait état d'un gain pondéral.

Cinq^{21,22,24,25,29} études observationnelles comparatives rapportent des EI. Bakalov²⁵ n'observe pas de différence entre les deux groupes des points de vue de la prévalence ou de l'incidence de fractures. Naeraa²², Pasquino²⁴ et Taback²⁹ mentionnent qu'aucun effet indésirable grave n'a été observé durant le traitement. Hochberg²¹ indique pour sa part que le traitement par rhGH est bien toléré, sans EI apparemment.

Discussion

Les résultats des ECR et des études observationnelles comparatives indiquent que rhGH est efficace en ce sens qu'elle accélère la croissance et qu'elle procure un gain statural. L'ECR canadien (suivi moyen de 5,7 ans) démontre que la taille finale est de 6,5 cm plus grande dans le groupe traité par rhGH que dans le groupe non soumis à ce traitement. La taille finale moyenne des patientes traitées par rhGH est de 147,5 cm. L'analyse des résultats regroupés de trois études observationnelles prospectives révèle que les patientes traitées par rhGH ont près de 5,9 cm de plus que les patientes non traitées par l'hormone de croissance.

Le gain statural des patientes atteintes du ST varie, et son importance clinique est sujette à débat³³. Rien dans les données probantes ne permet de déterminer l'influence de rhGH sur la QdeV, ni si le gain statural est corrélé à une amélioration de la QdeV.

4 Examen économique

Recherche documentaire

Nous avons consulté les bases de données suivantes : Medline, EMBASE, BIOSIS Previews et CINAHL. La recherche s'est étendue aux fichiers Health Economic Evaluations Database (HEED) et à The Cochrane Library. La recherche a été restreinte à la période de publication allant de 1980 à aujourd'hui, car rhGH n'est disponible que depuis 1985.

Critères et mode de sélection

Les études étaient jugées admissibles si elles satisfaisaient les critères suivants :

- Structure : étude économique complète (p. ex., analyse de minimisation des coûts, analyse coût-efficacité, analyse coût-utilité ou analyse coûts-avantages) ou partielle (p. ex., analyse de coûts, comparaison de coûts ou analyse coûts-conséquences)
- Population : filles atteintes du ST
- Intervention : rhGH
- Comparateur : placebo ou abstention thérapeutique
- Paramètres : coût du traitement par rhGH, croissance, gain de QALY, coût supplémentaire du centimètre de taille finale gagné, coût supplémentaire de la QALY gagnée.

Deux examinateurs ont sélectionné les résumés en toute indépendance l'un de l'autre. Les deux ont examiné la version intégrale des mentions retenues, et les désaccords ont été réglés par consensus.

Résultats

La recherche documentaire a produit 102 mentions dont quatre ont été jugées pertinentes en vue de l'évaluation approfondie. Une étude britannique³⁴ satisfait tous les critères. Le compte rendu de cette étude³⁴ a été publié par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni. Il se penche sur les avantages cliniques et économiques du traitement par rhGH dans cinq indications dont le ST.

L'étude britannique suppose deux scénarios de référence en matière de gain statural : le scénario 1 (4,8 cm) et le scénario 2 (4,4 cm). Les rapports coût-efficacité supplémentaires (RCES)

correspondants sont de 15 997 £ (35 991 dollars canadiens de 2000) et de 17 429 £ (39 213 \$ CA) le centimètre.

Discussion

Alors que l'étude britannique exprime la valeur du traitement par rhGH dans le ST sous forme de coût supplémentaire le centimètre gagné, elle ne procède pas à une analyse coût-utilité. Au vu de l'importance du paramètre de la QdeV, une telle analyse aurait offert de l'information plus utile.

5 Analyse économique

Nous avons effectué des analyses coût-efficacité et des analyses coût-utilité dans le cadre de la modélisation parce que le traitement par rhGH procure des bienfaits cliniques. En effet, il amène un gain statural dans le ST. D'aucuns prétendent que le gain statural est associé à une amélioration de la QdeV. Dans une analyse coût-efficacité (ACE), la valeur économique du traitement par rhGH dans le ST est quantifiée en coût supplémentaire du centimètre de taille finale gagné. L'analyse coût-utilité (ACU) mesure les résultats liés à un type de préférences en matière de santé.

Dans la cohorte hypothétique de filles atteintes du ST, le traitement par rhGH commence à l'âge de 10 ans (comme c'est le cas dans l'ECR canadien). Les comparateurs sont le traitement par rhGH et l'abstention thérapeutique. À l'instar de l'ECR canadien¹⁴, le traitement dure six ans.

Pour ce qui est de l'ACU, les données qui s'y prêtent le mieux proviennent d'une étude néerlandaise³⁵ qui estime sous l'angle quantitatif la baisse de QdeV due au retard statural. L'étude constate que la patiente souffrant du ST abandonnerait en moyenne 4,2 % de son espérance de vie au profit d'une taille normale. Dans un horizon temporel de 80 ans (espérance de vie moyenne de la femme canadienne), l'atteinte de la taille normale produirait un gain global de 3,36 QALY (sans actualisation) à une fillette atteinte du ST.

Seuls les coûts directs du traitement par rhGH sont pris en considération, à savoir le coût du médicament et le coût supplémentaire des services de santé nécessaires. Le coût total du traitement par rhGH, qui commence à l'âge de 10 ans et se termine à l'âge de 15 ans, dans la cohorte hypothétique de filles atteintes du ST est de 153 593 \$ CA avec actualisation (172 435 \$ CA sans actualisation). Cette somme ne représente que le coût supplémentaire qu'entraîne la patiente traitée par rhGH comparativement à la patiente non traitée, et elle ne comprend pas le coût des services de santé qui sont les mêmes dans les deux scénarios.

L'ACE incorpore les résultats de l'ECR canadien, à savoir que la taille moyenne de la jeune fille atteinte du ST traitée par rhGH est de 147,50 cm et que celle de la jeune fille non traitée est de 141,00 cm. Par conséquent, le gain statural au cours de la vie entière est de 6,50 cm. Dans l'ACU, l'on suppose que la QdeV reste la même jusqu'à la fin du traitement par rhGH. Donc, les QALY sont les mêmes de la naissance à l'âge de 15 ans (la fin du traitement). Comparativement à une patiente non traitée par rhGH, la jeune fille atteinte du ST traitée par rhGH gagnera 0,042 QALY par an de l'âge de 16 ans à l'âge de 81 ans (espérance de vie moyenne de la femme souffrant du ST selon notre hypothèse), soit 0,63 QALY (avec actualisation) ou 2,77 QALY (sans actualisation) au cours de sa vie.

La circonspection est donc de mise dans l'application des résultats de l'ACU. On ne peut conclure que le traitement par rhGH est rentable à moins que le payeur soit prêt à déboursier plus de 200 000 \$ CA pour obtenir une QALY. Pour abaisser le coût de la QALY à 50 000 \$ CA, la fillette atteinte du ST devrait être disposée à échanger 20,4 % de son espérance de vie en retour d'un gain statural, plutôt que 4,2 % comme le veut notre scénario de référence, ou bien le coût unitaire de la somatropine devrait chuter à 8,92 \$ CA le mg, de son prix actuel de 42,36 \$ CA le mg.

6 Limites

D'ordre clinique

L'admissibilité des participantes aux ECR a fait l'objet de restrictions. Il s'ensuit que les résultats pourraient ne pas s'appliquer à toutes les patientes atteintes du ST.

D'ordre économique

Parce que ni le traitement par rhGH, ni l'abstention thérapeutique, n'ont d'impact sur la mortalité des femmes atteintes du ST, la qualité de vie associée à la santé (QVAS) devient un paramètre important. Aucun des ECR n'examine le sujet de façon appropriée, de sorte que les études futures devront s'efforcer de répondre aux questions suivantes, qui demeurent sans réponse pour l'heure : le retard statural est-il une incapacité? Le retard statural altère-t-il la QdeV de la femme atteinte du ST? Est-ce que l'incapacité de détecter des différences sur le plan de la QdeV tient à l'absence d'instruments de mesure conçus à cette fin?

7 Incidence sur le système de santé

Répercussions sur la population

Chaque année, 66 nouveaux cas du ST sont diagnostiqués au Canada, la plupart en Ontario. Dans l'éventualité où les jeunes filles atteintes du ST sont soumises au traitement par rhGH de l'âge de 10 ans à l'âge de 15 ans, le traitement serait offert au total à 396 jeunes filles. Par conséquent, chaque année, 396 jeunes filles seraient admissibles au remboursement des frais du traitement par rhGH.

Impact budgétaire

L'analyse de l'impact budgétaire examine les conséquences d'ordre financier si le traitement par rhGH dans le ST était assuré par les régimes d'assurance médicaments publics au Canada. L'analyse suppose que la durée du traitement est de six ans.

La pleine couverture du traitement par rhGH dans le ST nécessiterait une augmentation du budget des régimes dans les provinces et territoires, à l'exception de l'Île-du-Prince-Édouard, du Yukon, des Territoires du Nord-Ouest et du Nunavut, où il n'y a pas de cas de ST en vertu des estimations. Si cette pleine couverture avait été offerte en 2007, les fonds annuels nécessaires auraient varié de 170 000 \$ CA à 4,45 millions de dollars selon la province. Sur une période de trois ou de cinq ans, le budget total à l'échelon provincial irait respectivement de 490 000 \$ CA à 12,72 millions de dollars et de 780 000 \$ CA à 20,23 millions de dollars. Ce calcul repose sur l'hypothèse voulant que toutes les jeunes filles atteintes du ST âgées de 10 à 15 ans soient soumises au traitement par rhGH. Dans

un scénario plus réaliste où de 40 % à 50 % des patientes souffrant du ST sont traitées, l'impact budgétaire serait alors de 40 % à 50 % moindre.

8 Conclusion

Les données probantes corroborent l'efficacité du traitement par rhGH en ce sens qu'il accélère la croissance et procure un gain statural, mais rien de probant n'indique qu'il améliore la QdeV. Dans les ECR et les études comparatives, l'information sur les EI est rare et disparate. Des études rigoureuses au long cours devront déterminer les avantages et les désavantages de l'hormone de croissance dans cette indication.

La seule étude économique relevée indique que le coût de rhGH par centimètre de taille finale gagné est supérieur à 10 000 £ (22 498 \$ CA), par rapport à l'abstention thérapeutique, sans pour autant conclure que le traitement par rhGH est rentable.

Notre évaluation économique révèle que le traitement par rhGH dans le cas type de ST n'est probablement pas rentable à moins que le payeur soit disposé à déboursier plus de 200 000 \$ CA pour obtenir une QALY. La recherche devra se pencher sur la question pour que nous disposions de données robustes sur ce sujet.

Des arguments de justice distributive et de justice sociale plaident sans doute en faveur de la couverture de rhGH dans le ST par les régimes publics, à tout le moins du financement du traitement jusqu'à ce que la patiente atteigne la limite inférieure de la taille adulte normale.

Le financement du traitement par rhGH dans le ST nécessitera une hausse du budget des régimes d'assurance médicaments publics, et il conviendra de tenir compte du coût de renonciation.

9 Références

1. Sybert VP, et al. *N Engl J Med* 2004;351(12):1227-38.
2. Charney S, et al. *The X's and O's of Turner's syndrome*. 2nd ed. Concord (ON): Turner's Syndrome Society; 1987.
3. Batch J. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(3):465-82.
4. Ranke MB. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6(3):603-19.
5. Frias JL, et al. *Pediatrics* 2003;111(3):692-702.
6. Gravholt CH. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1(1):41-52.
7. Bondy CA. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
8. Donaldson MD, et al. *Arch Dis Child* 2006;91(6):513-20.
9. Baxter L, et al. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner syndrome [étude Cochrane]. Dans : *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD003887.pub2

10. *Base de données sur les produits pharmaceutiques* [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index_f.html
11. *PPS pharma publication: buyers' guide*. Ontario ed. Moncton (NB): Total Pricing System; 2007 Jan.
12. *Avis de conformité* [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007. Accessible au : <http://www.nocdatabase.ca>
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *CDC growth charts: United States: weight-for-age percentiles: girls, 2 to 20 years* [graphique]. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2000. Accessible au : <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/set1/chart04.pdf>
14. Stephure DK. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3360-6.
15. Quigley CA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2033-41.
16. Johnston DI, et al. *Arch Dis Child* 2001;84(1):76-81.
17. Kollman F, et al. Growth-promoting effects of human recombinant growth hormone in subjects with Ullrich-Turner syndrome (UTS). Dans: *Turner syndrome: growth promoting therapies: proceedings of a workshop on Turner Syndrome, Frankfurt/Main, 25-26 May 1990; vol 924*. Amsterdam: Elsevier; 1991. p.201-7.
18. Rosenfeld RG. *Horm Res* 1990;33(2-4):137-40.
19. Ross JL, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1814-7.
20. Rosenfeld RG, et al. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;331:59-69.
21. Hochberg Z, et al. *Eur J Endocrinol* 1999;141(3):218-24.
22. Naeraa RW, et al. *Eur J Pediatr* 1994;153(2):72-7.
23. Pasquino AM, et al. *J Endocrinol Invest* 2005;28(4):350-6.
24. Pasquino AM, et al. *Horm Res* 1996;46(6):269-72.
25. Bakalov VK, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4886-9.
26. Bechtold S, et al. *J Pediatr Endocrinol* 2006;19(8):987-93.
27. Bertelloni S, et al. *Horm Res* 2000;53(2):72-6.
28. Dacou-Voutetakis C, et al. *Pediatrics* 1998;101(1):663-8.
29. Taback SP, et al. *Lancet* 1996;348(9019):25-7.
30. Stephure DK, et al. Human growth hormone and low dose ethynylestradiol treatment in Turner syndrome: a prospective randomized controlled trial to final height. Dans: Hibi I, Takano K, editors. *Basic and clinical approach to Turner syndrome*. [International Congress Series vol 1014]. New York: Excerpta Medica; 1993. p.287-91.
31. Rovet J, et al. *Horm Res* 1993;39 Suppl 2:60-4.
32. Quigley CA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5188-96.
33. Carel JC, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2972-9.
34. Bryant J, et al. *Health Technol Assess* 2002;6(18):1-168.
35. Busschbach JJ, et al. *Horm Res* 1998;49(1):32-8.