



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2016

Médicament	filgrastim (Grastofil)
Indication	<ul style="list-style-type: none">• Les patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myélosuppressive• Les patients atteints de leucémie myéloïde aigüe• Les patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse• Les patients atteints de cancer se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique en vue d'un traitement• Les patients atteints de neutropénie chronique grave• Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Demande d'inscription	Dans toutes les indications, inscrire sur la liste des médicaments couverts selon les mêmes modalités que Neupogen®
Forme pharmaceutique	Seringue préremplie jetable à 300 µg/0,5 ml
Date de l'avis de conformité	Le 7 décembre 2015
Fabricant(s)	Apotex inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'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'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Méthode d'examen

Dans son examen de Grastofil, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a adopté la méthode précisée dans sa procédure d'examen des produits biologiques ultérieurs (*Common Drug Review Procedure and Submission Guidelines for Subsequent Entry Biologics*) (mars 2014). L'équipe d'examineurs du PCEM a validé l'information présentée par le fabricant au sujet du produit (partie 1), de l'indication à l'étude (partie 2), de la justification du critère de remboursement demandé par le fabricant (partie 3), de la biosimilarité (partie 4), de l'extrapolation d'indications (partie 6) et du cout comparatif du nouveau produit (partie 7). De plus, les examineurs ont procédé à l'évaluation critique des preuves cliniques (partie 5) et à une comparaison de couts (partie 7).

Information sur le produit

Grastofil est un produit biologique ultérieur (PBU) de filgrastim dont le médicament de référence est Neupogen. Santé Canada en a autorisé l'usage dans les indications que voici :

- Pour réduire la fréquence des infections se manifestant par une neutropénie fébrile chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde traités par des antinéoplasiques myélosuppresseurs.
- Pour réduire la durée de la neutropénie, de la fièvre, de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation à la suite d'un traitement d'induction et d'un traitement de consolidation de la leucémie myéloïde aigüe.
- Pour réduire la durée de la neutropénie et de ses séquelles cliniques (p. ex., neutropénie fébrile) chez les patients cancéreux soumis à une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse.
- Pour mobiliser les cellules souches autologues du sang périphérique, lesquelles sont prélevées et ensuite greffées au patient afin d'accélérer le rétablissement hématopoïétique, soutenu par le filgrastim, à la suite d'une chimiothérapie myélosuppresseive ou myéloablative.
- En administration à long terme pour augmenter la numération des neutrophiles et réduire la fréquence et la durée de l'infection chez les patients atteints de neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique sur la foi d'un diagnostic.
- Pour prévenir ou traiter la neutropénie, et pour normaliser la numération absolue des neutrophiles (NAN) (p. ex., maintien dans l'écart allant de $2 \times 10^9/l$ à $10 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH.

La forme pharmaceutique de Grastofil qui fait l'objet de l'autorisation d'utilisation est la seringue préremplie à 300 µg/0,5 ml. L'avis de conformité délivré pour Neupogen a trait également à cette présentation, mais les formes galéniques commercialisées à l'heure actuelle sont les flacons à 300 µg/ml et à 480 µg/1,6 ml. Grastofil et Neupogen ont la même composition. Des études confirment que les deux ont la même séquence, structure et activité biologique. Il n'y a pas d'impuretés dans Grastofil qui ne soient présentes dans Neupogen; en fait, les impuretés décelées dans Grastofil sont tout au plus en même quantité que les impuretés présentes dans Neupogen.

Preuves cliniques

Les examineurs se sont penchés sur cinq études pivots : quatre essais cliniques à répartition aléatoire et à double insu évaluent la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et l'innocuité de Grastofil par comparaison avec Neupogen chez des volontaires sains et une étude comportant un seul groupe d'intervention qui évalue l'innocuité du médicament chez des femmes atteintes de cancer du sein

SOMMAIRE DU PCEM SUR GRASTOFIL

subissant une chimiothérapie. Le principal paramètre d'intérêt dans l'examen de la pharmacodynamie est la NAN, tandis que les principaux paramètres d'intérêt dans l'examen de la pharmacocinétique sont l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de filgrastim. Sur ces plans de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique, la marge d'équivalence va de 80 % à 125 %. Le Tableau 1 présente les caractéristiques des quatre études comparatives.

TABLEAU 1 : PLAN DES ÉTUDES COMPARANT GRASTOFIL ET NEUPOGEN CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

	KWI-300-101	KWI-300-102	KWI-300-103	GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5)
Plan de l'étude	Une seule dose, ECR, DI, essai croisé avec inversion de traitement, comparatif avec traitement de référence, phase 1 Période d'élimination : ≥ 4 semaines	Une seule dose, ECR, DI, essai croisé avec inversion de traitement, comparatif avec traitement de référence, phase 1 Période d'élimination : 4 semaines	Plusieurs doses, ECR, DI, en groupes parallèles, comparatif avec placebo et traitement de référence, phase 1	Une seule dose, ECR, DI, essai croisé à triple permutation, comparatif avec traitement de référence, phase 1 Période d'élimination : 4 semaines
Principaux critères de sélection	Retenus : hommes ou femmes en bonne santé, non-fumeurs, âgés de 18 à 55 ans Exclus : traitement par un médicament expérimental ou don de sang dans le mois précédant l'étude, infection récente, antécédents de trouble rénal, hépatique, gastro-intestinal, cardiovasculaire, respiratoire, cutané, hématologique, endocrinien, inflammatoire ou neurologique susceptible d'interférer avec l'objectif de l'étude et les femmes enceintes			
Produit mis à l'épreuve : Grastofil	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV (300 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique)	75 μg ou 150 μg SC (300 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique)	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour} \times 4$ jours SC (480 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique)	300 μg SC (300 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique)
Produit de référence : Neupogen	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV (480 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique) (Neupogen provenant de l'UE)	75 μg ou 150 μg SC (300 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique) (Neupogen provenant de l'UE)	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour} \times 4$ jours SC (480 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique) (Neupogen provenant de l'UE) Placébo : solution physiologique salée 0,9 %, 0,5 ml SC	300 μg SC (300 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique) (provenant de l'UE) 300 μg SC (300 μg filgrastim/0,5 ml dans SPR à usage unique) (provenant des États-Unis)
Paramètres mesurés	PD, PC, II	PD, PC, II	PD y compris la numération absolue des cellules CD34 ⁺ , PC, II	PD, PC, II

CD34⁺ = classe de différenciation 34; DI = double insu; ECR = essai clinique comparatif et randomisé; II = incidents indésirables; IV = perfusion intraveineuse; PC = pharmacocinétique; PD = pharmacodynamie; SPR = seringue préremplie; SC = injection sous-cutanée; UE = Union européenne.

L'étude KWI-300-101 est un essai croisé où les 36 personnes se voient administrer Grastofil et Neupogen provenant de l'Union européenne (UE), une seule dose de 5 µg/kg, à intervalle de quatre semaines (période d'élimination). Le principal paramètre d'intérêt de l'étude est l'ASC de filgrastim et les paramètres d'intérêt secondaire sont la NAN de pointe et l'ASC de la NAN. L'étude KWI-300-102 est également un essai croisé, elle compte 73 participants à qui l'on administre une seule dose de 150 µg ou de 75 µg de Grastofil ou de Neupogen provenant de l'UE, à intervalle de quatre semaines (période d'élimination). Elle a pour principaux paramètres d'intérêt la C_{max} de la NAN et l'ASC de filgrastim. La troisième étude menée auprès de personnes en bonne santé, KWI-300-103, est un essai en groupes parallèles évaluant plusieurs doses, qui répartit de manière aléatoire les 78 participants dans les groupes de Grastofil à raison de 5 µg/kg/jour pendant 4 jours, de Neupogen de l'UE à raison de 5 µg/kg/jour pendant 4 jours et du placebo. La NAN de pointe après la dernière dose représente le principal paramètre d'intérêt, tandis que la numération absolue des cellules CD34⁺ le jour 5 et l'ASC de filgrastim sont les paramètres d'intérêt secondaire. La dernière étude menée auprès de personnes bien portantes, GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5), est un essai croisé à triple permutation, le seul à comparer Grastofil issu du procédé de fabrication prévu pour le marché canadien et Neupogen, provenant de l'UE et des États-Unis, au cours duquel 48 personnes se voient administrer une seule dose de 300 µg de Grastofil, de Neupogen de l'UE et de Neupogen des États-Unis à intervalle de 4 semaines (période d'élimination). Les principaux paramètres d'intérêt sont l'ASC de la NAN et la C_{max} de la NAN pour ce qui est de la pharmacodynamie, et l'ASC et la C_{max} de filgrastim pour ce qui est de la pharmacocinétique.

Dans les quatre études comparatives, Grastofil satisfait les critères d'équivalence pharmacodynamique et pharmacocinétique déterminés au préalable. Du point de vue de la numération des cellules CD34⁺ le jour 5 dans l'étude KWI-300-103, il n'y a pas de différence statistique apparente entre Grastofil et Neupogen de l'UE ou des États-Unis; toutefois, les résultats sont présentés de manière descriptive seulement et ils ne font pas l'objet d'analyses statistiques en fonction de la marge d'équivalence applicable à la NAN et aux paramètres pharmacocinétiques.

L'innocuité est un aspect d'intérêt secondaire dans les quatre études comparatives auprès de volontaires sains. L'ensemble de données intégrées des quatre études couvre 186 personnes ayant reçu Grastofil et Neupogen. Le risque de subir un incident indésirable à tout le moins est semblable pour Grastofil (■ %) et Neupogen (■ %), et l'on n'observe pas d'incidents indésirables graves. Les incidents indésirables apparus au traitement les plus courants, considérés comme étant liés au traitement, sont la diminution du nombre de neutrophiles (Grastofil : ■ %; Neupogen : ■ %), la céphalée (Grastofil : ■ %; Neupogen : ■ %) et la dorsalgie (Grastofil : ■ %; Neupogen : ■ %). Les participants aux prises avec de l'ostéalgie, effet indésirable associé au filgrastim, dans les groupes de Grastofil et de Neupogen sont en proportion respective de ■ % et de ■ %. Il n'y a pas d'effets notables sur des aspects biochimiques ni sur les signes vitaux et pas de cas confirmés d'immunogénicité induite par le filgrastim avec Grastofil ou Neupogen. L'innocuité comparative est sans doute l'aspect le plus incertain, car il n'y a pas d'études comparatives menées auprès de groupes de patients pour qui ces deux médicaments sont indiqués, et la population de personnes saines exposées à Grastofil comme à Neupogen est relativement de petite taille. Les essais cliniques examinés ne pouvaient pas forcément détecter des effets indésirables rares de Grastofil ou de Neupogen; il sera donc important de compiler des données de pharmacovigilance postcommercialisation et d'utilisation en pratique clinique pour vérifier le profil d'innocuité de Grastofil.

En général, rien d'important ne vient limiter la validité interne des quatre études comparatives. L'absence de données comparatives à propos des patients pour qui Grastofil sera indiqué constitue une

limite; cependant, les organismes de réglementation acceptent l'extrapolation des résultats d'efficacité des PBU de filgrastim chez des personnes en bonne santé à ces patients, une décision que soutient le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen. Citons également, à titre de limite, l'absence de données sur la similarité de Grastofil et de Neupogen chez l'enfant, la présentation descriptive de la comparaison entre Grastofil et Neupogen sous l'angle de la numération des cellules CD34⁺, plutôt qu'une analyse statistique inférentielle à ce sujet et l'absence de données sur la similarité des deux produits aux doses élevées de filgrastim utilisées dans certaines indications (p. ex., mobilisation des cellules souches du sang périphérique et patients soumis à une thérapie myéloablatrice). Des données indirectes viennent appuyer l'extrapolation des données sur les adultes aux enfants et aux doses élevées, et il n'y a pas de différence statistique apparente entre Grastofil et Neupogen pour ce qui est de la numération des cellules CD34⁺ dans l'étude KWI-300-103 (quoique l'équivalence n'ait pas été vérifiée); ces limites ne devraient donc pas restreindre les indications accordées à Grastofil.

La dernière étude pivot examinée ici, KWI-300-104, est un essai à un seul groupe d'intervention comptant 120 femmes atteintes de cancer du sein soumises à une chimiothérapie contenant du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide. Elles reçoivent des doses de 300 µg ou 480 µg de Grastofil durant six cures de chimiothérapie. La durée de la neutropénie grave à la première cure et l'incidence des événements indésirables sont les principaux paramètres d'intérêt. Dans cette étude, la durée moyenne (écart type [ÉT]) de la neutropénie grave est de 1,40 jour (1,07), ce qui se compare aux valeurs rapportées pour Neupogen dans des groupes de patients semblables, selon le dossier du fabricant. La durée de la neutropénie grave est un paramètre de substitution de la neutropénie fébrile, événement clinique que le filgrastim est censé prévenir. Dans l'étude KWI-300-104, 2,5 % des patientes en sont affligées, un moins grand nombre que dans certaines études sur Neupogen. Quant à l'innocuité, la plupart des incidents indésirables sont d'intensité légère et sont des effets connus du filgrastim. Les plus fréquents sont la nausée (53,3 %) et l'ostéalgie (66,7 %). Dans son dossier de demande d'examen, le fabricant indique que ces effets indésirables de Grastofil sont semblables à ceux mentionnés dans la monographie de Neupogen. En définitive, l'étude KWI-300-104, qui ne comporte pas de groupe témoin, n'offre pas d'information directe permettant de savoir si Grastofil est aussi efficace et sûr que Neupogen chez des patients cancéreux, mais la comparaison avec les données issues des écrits sur le sujet ne laisse pas entrevoir de différences entre les deux produits.

Comparaison de coûts

Le coût de Grastofil indiqué par le fabricant (144,3135 \$ la SPR à 300 µg/0,5 ml et 230,9017 \$ la SPR à 480 µg/0,8 ml) est inférieur de 25 % à celui de Neupogen si l'on retient le prix de Neupogen selon le Programme de médicaments de l'Ontario (192,4180 \$ le flacon à 300 µg/ml et 307,8690 \$ le flacon à 480 µg/1,6 ml). Cet écart se maintient dans toutes les indications et les doses.

Conclusion

Les études examinées ici démontrent la biosimilarité pharmacodynamique et pharmacocinétique de Grastofil et Neupogen chez des personnes en bonne santé. L'extrapolation de ce constat aux groupes de patients à qui le filgrastim est destiné, de même que la similarité éprouvée des deux produits sous les aspects physicochimiques et de la qualité constituent le fondement de l'autorisation des six indications de Grastofil. Quant à l'efficacité, les données les plus solides au sujet de la biosimilarité sont celles au sujet de la NAN, quoique l'équivalence sur le plan de la numération des cellules CD34⁺ n'ait pas fait l'objet d'une analyse statistique. Selon toute apparence, Grastofil a un profil d'innocuité semblable à celui de Neupogen. Mais, comme l'échantillon total des études examinées est de petite taille et en l'absence d'études comparant directement les deux médicaments chez les patients à qui l'on prescrit

SOMMAIRE DU PCEM SUR GRASTOFIL

Grastofil en pratique clinique, l'innocuité comparative demeure quelque peu incertaine. Il sera donc important de compiler des données de pharmacovigilance postcommercialisation pour vérifier son innocuité. La seule étude de Grastofil utilisée conformément à l'une de ses indications (femmes atteintes de cancer du sein soumises à une chimiothérapie) ne comprend pas de groupe témoin et n'offre pas d'information directe sur l'efficacité ou l'innocuité comparative de Grastofil, quoique des comparaisons avec d'autres études de Neupogen ne débouchent sur aucune différence d'importance.