



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

FILGRASTIM

(Grastofil — Apotex inc.)

Indications : la prévention ou le traitement de la neutropénie

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire Grastofil (filgrastim produit biologique ultérieur [PBU]) sur la liste des médicaments couverts dans les indications autorisées par Santé Canada sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Inscrire sur la liste de médicaments selon les mêmes modalités que Neupogen.
- Pour les régimes d'assurance médicaments publics, le traitement par Grastofil devrait être beaucoup plus économique que le traitement par Neupogen.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comparatives de phase 1 menées auprès de volontaires bien portants et une étude de phase 3 non comparative et en mode ouvert dont les participantes sont des femmes atteintes de cancer du sein subissant une chimiothérapie myélosuppressive établissent la similarité de Grastofil et du biomédicament de référence (Neupogen).
2. Au prix indiqué par le fabricant (144,31 \$ la seringue préremplie à 300 µg/0,5 ml), Grastofil est moins coûteux que Neupogen (192,42 \$ le flacon de 300 µg/ml) dans les indications autorisées par Santé Canada.

À souligner

- Le CCEM propose d'étudier la possibilité de faire passer le patient traité par Neupogen à Grastofil d'un commun accord entre le patient et son médecin.

• [REDACTED]

Contexte :

Grastofil est un PBU de filgrastim dont le biomédicament de référence est Neupogen. Grastofil et Neupogen sont d'usage autorisé par Santé Canada dans les indications que voici :

- patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myélosuppressive;
- patients atteints de leucémie myéloïde aigüe;

Programme commun d'évaluation des médicaments

- patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myéloablative qui sera suivie d'une greffe de moelle osseuse;
- patients atteints de cancer se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique qui sera suivi d'un traitement;
- patients atteints de neutropénie chronique grave;
- patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Grastofil est offert en seringues préremplies à 300 µg/0,5 ml.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen de l'information transmise par le fabricant au sujet de l'efficacité clinique, de l'innocuité et de la biosimilarité de Grastofil et l'extrapolation des données à ce médicament, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, le Consumer Advocare Network, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information transmise provient d'un sondage effectué lors d'entrevues avec quatre patients bien au fait du contexte et deux cliniciens ayant mené des essais cliniques sur Grastofil. Les patients en question sont dans un état correspondant à l'une ou l'autre des six indications autorisées; quelques aidants ont également participé au sondage. Voici le résumé des observations communiquées par ce groupe :

- Les symptômes de la neutropénie ont des répercussions néfastes sur la qualité de vie des malades.
- Les patients ont expérimenté divers traitements, dont des antibiotiques, des immunosuppresseurs et le filgrastim. Les patients traités par le filgrastim indiquent qu'il est efficace et que ses effets indésirables sont bénins.
- Les patients estiment que Grastofil devrait être du nombre des médicaments couverts à l'hôpital ou par les régimes d'assurance médicaments publics.
- Le groupe est d'avis que les patients préféreraient qu'il n'y ait pas de substitution entre le PBU et Neupogen sans le consentement du médecin traitant.

Essais cliniques

Le fabricant a communiqué les données sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité du médicament provenant de cinq études cliniques pivots :

- Quatre essais cliniques de phase 1, randomisés et à double insu évaluent la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et l'innocuité de Grastofil unidose ou multidose chez des volontaires bien portants, comparativement à Neupogen : KWI-300-101 (N = 36, unidose, chassé-croisé), KWI-300-102 (N = 73, unidose, chassé-croisé), KWI-300-103 (N = 78, multidose, groupes parallèles) et GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) (N = 48, unidose, chassé-croisé; la seule étude comparant Grastofil issu du procédé de fabrication prévu pour le marché canadien à Neupogen fabriqué dans l'Union européenne et Neupogen fabriqué aux États-Unis). Les médicaments à l'étude sont administrés à une dose fixe (allant de 75 µg à 300 µg) ou à une dose établie selon le poids (5 µg/kg/jour). Le principal paramètre pharmacodynamique d'intérêt est le nombre absolu de neutrophiles (NAN), alors que les

principaux paramètres pharmacocinétiques d'intérêt sont la surface sous la courbe (SSC) et la concentration maximale (C_{\max}) de filgrastim.

- Une étude à un seul groupe d'intervention (N = 120), de phase 3, conçue pour évaluer l'effet de Grastofil sur la durée de la neutropénie grave et son innocuité chez des femmes atteintes de cancer du sein soumises à une chimiothérapie.

Paramètres d'intérêt

Le Comité a examiné les paramètres que voici :

- Le NAN — paramètre pharmacodynamique. L'équivalence entre Grastofil et Neupogen est établie si l'intervalle de confiance (IC) à 90 % de ce paramètre se situe dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %.
- Les SSC et C_{\max} de filgrastim — paramètres pharmacocinétiques. L'équivalence entre Grastofil et Neupogen est établie si l'IC à 90 % de ces paramètres se situe dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %.
- La durée de la neutropénie grave à la première cure de chimiothérapie : la neutropénie grave s'entend d'un NAN inférieur à $0,5 \times 10^9/l$. Une seule étude non comparative fait état de ce paramètre; donc, les résultats sont évalués à la lumière de ceux de Neupogen publiés dans les écrits scientifiques afin d'en déterminer la comparabilité.
- L'innocuité : les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Bioéquivalence et efficacité

- Dans les quatre essais cliniques randomisés menés auprès de volontaires bien portants, Grastofil satisfait les critères d'équivalence pharmacodynamique et pharmacocinétique déterminés au préalable : l'IC à 90 % du rapport (Grastofil/Neupogen) entre les moyennes géométriques se situe toujours dans la marge de 80 % à 125 %.
- Dans l'étude non comparative menée auprès de femmes atteintes de cancer du sein subissant une chimiothérapie myélosuppressive, la durée moyenne de la neutropénie grave est de 1,4 jour (écart type de 1,07). Cela se compare aux valeurs rapportées pour Neupogen dans des groupes de patients semblables.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- En considérant l'ensemble des données des quatre essais cliniques comparatifs et randomisés dont les participants sont des volontaires bien portants, le risque de subir un incident indésirable à tout le moins est de ■ avec Grastofil et de ■ avec Neupogen. Aucun incident indésirable grave n'a été rapporté.
- Chez les patientes atteintes de cancer du sein subissant une chimiothérapie, les incidents indésirables les plus courants durant le traitement par Grastofil sont la nausée (53,3 %) et la douleur osseuse (66,7 %).

• [REDACTED]

Extrapolation

Santé Canada a convenu d'extrapoler les données provenant des études du fabricant auprès de personnes bien portantes et de patientes atteintes de cancer du sein pour autoriser les indications que voici : les patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie

myélosuppressive, les patients atteints de leucémie myéloïde aigüe, les patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myéloablatrice qui sera suivie d'une greffe de moelle osseuse, les patients atteints de cancer se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique qui sera suivi d'un traitement, les patients atteints de neutropénie chronique grave et les patients infectés par le VIH. Santé Canada a autorisé l'usage du médicament dans ces indications sur la foi de la similarité et l'absence de différences notables entre Grastofil et Neupogen quant à la qualité, au mécanisme d'action, à la physiopathologie, à l'innocuité, à la posologie et de l'expérience clinique avec le produit de référence (Neupogen).

Cout et rentabilité

La comparaison de coûts du fabricant oppose Grastofil au filgrastim de référence (Neupogen) dans les six indications à l'étude : les patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myélosuppressive, les patients atteints de leucémie myéloïde aigüe, les patients atteints de cancer subissant une chimiothérapie myéloablatrice qui sera suivie d'une greffe de moelle osseuse, les patients atteints de cancer se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique qui sera suivi d'un traitement, les patients atteints de neutropénie chronique grave et les patients infectés par le VIH. Le coût de Grastofil indiqué par le fabricant (144,31 \$ la seringue préremplie à 300 µg/0,5 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 (192,42 \$ le flacon à 300 µg/ml).

Le Comité note les aspects suivants à prendre en considération :

- Choisir la seringue préremplie de Grastofil de préférence au flacon de Neupogen (la seringue préremplie de Neupogen n'est pas commercialisée au Canada pour le moment) pourrait se traduire par des économies en soins infirmiers et coûts connexes, le patient pouvant s'injecter lui-même le médicament, ce qui réduit la nécessité de la supervision ou de directives.
- Les économies attendues avec Grastofil peuvent varier d'un régime d'assurance médicaments public à un autre, car le prix courant de Neupogen n'est pas forcément le même pour tous les régimes.
- Dans certaines indications du filgrastim comme la neutropénie chronique grave et l'infection au VIH, la maladie est chronique et peut nécessiter un traitement quotidien. Les coûts relatifs de Grastofil et de Neupogen ne varieront probablement pas dans ces affections, mais les économies absolues par patient découlant de l'utilisation de Grastofil seront sans doute plus grandes que celles prévues dans les indications où le traitement sera épisodique ou de courte durée.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- L'absence de données comparatives à propos de Grastofil chez les patients pour qui il est indiqué est une limite; toutefois, les organismes de réglementation acceptent d'extrapoler les résultats sur l'efficacité du médicament administré à des personnes bien portantes aux fins d'autorisation de l'usage des PBU de filgrastim.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects ci-dessous :

- L'absence d'essais cliniques comparatifs évaluant l'innocuité et l'efficacité de Grastofil dans les indications en question ici.
- Le nombre total de personnes bien portantes à qui l'on a administré Grastofil et Neupogen aux fins d'évaluation de leur innocuité est relativement petit. Les essais cliniques examinés ici n'ont pu vraisemblablement observer d'incidents indésirables rares associés à Grastofil ou à Neupogen.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 février 2016

Absences :

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.