



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

FILGRASTIM (GRASTOFIL^{MD}) Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) Biosimilaire

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Évaluation sommaire

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 20 avril 2017

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mars de l'année 2017. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, à la suite de la publication de nouvelles données.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

– Résumé –

Grastofil^{MD} (filgrastim) est un facteur de croissance granulocytaire humain. Le 7 décembre 2015, Santé Canada a émis un avis de conformité pour Grastofil^{MD} (biosimilaire) pour les six mêmes indications cliniques (voir section 2.1) que celles de Neupogen^{MD} (Produit biologique de référence – PBR)

Faits à considérer :

- La biosimilarité du filgrastim (Grastofil^{MD}) avec le PBR a été démontrée et approuvée par Santé Canada.
- L'Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS) a émis une recommandation favorable à son utilisation dans les provinces canadiennes.
- Au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a émis un avis de refus d'inscription de Grastofil^{MD} aux listes de médicaments en raison du critère de la valeur thérapeutique.
- Les risques d'immunogénicité sont très faibles avec le filgrastim comparativement aux anticorps monoclonaux. Jusqu'ici, aucun événement indésirable confirmé n'a été signalé en présence de Grastofil^{MD} et un programme de surveillance post-commercialisation a été instauré par le fabricant en collaboration avec Santé Canada. Ce programme comprend également le suivi de l'immunogénicité.
- Les marqueurs pharmacodynamiques de l'activité (efficacité) (nombre absolu des neutrophiles [NAN] et CD34+) sont objectifs et peuvent faire l'objet d'un monitoring régulier.
- Il n'est pas réaliste ni pertinent de réaliser des études d'interchangeabilité portant sur un traitement épisodique mais potentiellement répétitif, de durée variable pour les différentes indications.

Avis scientifique du PGTM:

Considérant

- l'avis de refus de l'INESSS d'inscrire Grastofil^{MD} aux deux listes de médicaments en raison de sa valeur thérapeutique
- les situations cliniques auxquelles les cliniciens sont confrontés dans leur pratique quotidienne en centre hospitalier universitaire à la suite de l'approbation du produit par Santé Canada et de l'inscription souvent préférentielle aux listes de remboursement par les autres provinces canadiennes et les assureurs privés

et

- la faible profil immunogène de Grastofil^{MD}
- le fait qu'il existe des mesures objectives de son efficacité, soit la numération absolue des neutrophiles et des CD34+

Le PGTM recommande de rendre disponible Grastofil^{MD} selon les modalités requises pour les indications mentionnées à la section 2.1 du présent document. Cette recommandation permet d'éviter l'alternance soit, par exemple, la rédaction d'une ordonnance prescrivant Grastofil^{MD}, suivie d'un changement pour Neupogen^{MD} puis un retour à l'utilisation de Grastofil^{MD}.

Avis du PGTM:

En tenant compte du contenu de l'avis scientifique, le PGTM recommande la rédaction d'une demande de nécessité médicale particulière (NMP) afin que l'usage de Grastofil^{MD} dans les centres hospitaliers universitaires soit analysé au cas par cas si un patient a amorcé ou doit poursuivre un traitement ambulatoire avec Grastofil^{MD}.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

SECTION 1. CONTEXTE

Grastofil^{MD} est un biosimilaire (Apobiologix, filiale des biosimilaires d'Apotex inc.) du produit biologique de référence (PBR) Neupogen^{MD} (filgrastim), du fabricant Amgen.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications et reconnaissance de la biosimilarité-agences réglementaires

Santé Canada¹

Autorisation de mise en marché (AMM) (avis de conformité) : 7 décembre 2015.

Indications :

Grastofil^{MD} a été approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que Neupogen^{MD} soit :

1. Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive
2. Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë
3. Patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une greffe de moelle osseuse
4. Patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique suivi d'un traitement
5. Patients atteints de neutropénie chronique grave
6. Patients infectés par le VIH (afin que la numération des neutrophiles se maintienne entre 2 et 10 X 10⁹/L)

Biosimilarité :

Selon le sommaire de décision réglementaire de Santé Canada : En fonction de l'ensemble des données présentées et d'une évaluation complète, l'évaluation des risques et des avantages de Grastofil^{MD} pour chacune des indications demandées est jugée positive². La similarité démontrée entre Grastofil^{MD} et Neupogen^{MD}, le PBR, a été établie conformément aux *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs, pour les indications autorisées*³.

Food and Drug Administration (FDA) (États-Unis)

La FDA n'a émis aucune AMM pour Grastofil^{MD}. Elle a autorisé la mise en marché de Zarxio (sndz-filgrastim) le 6 mars 2015 ainsi que de Granix (tbo-filgrastim) le 29 août 2012 mais pour une seule indication comparativement à l'Agence européenne des

médicaments (AEM) qui a approuvé le biosimilaire (Tevagrastim) pour toutes les indications. Notons que les exigences de la FDA pour les soumissions de ces deux biosimilaires n'étaient pas disponibles au moment de leur AMM.

Agence européenne du médicament (AEM)

AMM de Grastofil^{MD} : Octobre 2013

Indications :

Grastofil^{MD} a été approuvé par l'AEM pour les mêmes indications que Neupogen^{MD}.⁴ L'AEM a également autorisé la mise en marché de sept autres produits biosimilaires au Neupogen^{MD} depuis 2008, dont l'équivalent européen du Zarxio soit le Zarzio.

Biosimilarité :

Grastofil^{MD} est un produit biologique similaire au Neupogen^{MD}, PBR autorisé par l'AEM. Des études ont démontré que Grastofil^{MD} a un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité comparable à celui de Neupogen^{MD} (filgrastim)⁵.

2.2 Agences d'évaluation, formulaires provinciaux et autres organismes

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Le 16 décembre 2016, l'INESSS a émis un avis de refus d'inscription de Grastofil^{MD} aux listes de médicaments pour le critère de valeur thérapeutique⁶. Dans son analyse, l'INESSS a soulevé les changements apportés par le promoteur dans le procédé de fabrication au cours du développement clinique. La plupart des membres du comité scientifique ont exprimé leur inquiétude du fait que les études effectuées en vue de l'obtention d'une AMM ont été faites sur une certaine formulation et que ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à la formulation actuellement disponible, issue d'un processus de fabrication différent. L'INESSS a conclu que les changements apportés au processus de fabrication empêchent de démontrer hors de tout doute la biosimilarité entre Grastofil^{MD} et Neupogen^{MD}, et que les arguments scientifiques soutenant l'éventail d'indications de Grastofil^{MD} obtenues par extrapolation ne sont pas jugés suffisamment robustes. Grastofil^{MD} n'est donc pas inscrit aux deux listes des médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS)

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

L'ACMTS a évalué Grastofil^{MD} du fabricant Apotex en mars 2016. Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire Grastofil^{MD} (filgrastim) sur la liste des médicaments couverts pour les indications autorisées par Santé Canada sous réserve des conditions suivantes : inscrire sur la liste de médicaments selon les mêmes modalités que Neupogen^{MD}. Pour les régimes d'assurance médicaments publics, le traitement par Grastofil^{MD} devrait être beaucoup plus économique que celui par Neupogen^{MD}.⁷ Un tableau récapitulatif du remboursement de Neupogen^{MD} par province ainsi que les détails de remboursement par indication par province est disponible à l'annexe 2 du *Subsequent Entry Biologic Review Report* de l'ACMTS publié en juillet 2016⁸. Depuis la recommandation de l'ACMTS, le Grastofil^{MD} est disponible au formulaire public de différentes provinces. Pour l'Ontario, Grastofil^{MD} doit être prescrit au début de tous les régimes posologiques axés sur le filgrastim alors que le Neupogen^{MD} est encore financé pour les patients ayant déjà commencé une thérapie (22 décembre 2016)⁹. À l'instar de l'Ontario, la Colombie Britannique requiert que Grastofil^{MD} soit privilégié en début de traitement. Les patients voulant remplacer le Neupogen^{MD} par Grastofil^{MD} en cours de traitement peuvent le faire sans présenter de nouvelle demande d'autorisation. Quant au Neupogen^{MD}, seuls les patients ayant déjà commencé une thérapie y auront accès (31 janvier 2017)¹⁰. L'Agence de cancer de la Saskatchewan reconnaît quant à elle les deux produits pour les mêmes indications (mise à jour du 31 octobre 2016)¹¹. Enfin, en date du 1 avril 2017, l'Alberta privilégie également l'utilisation de Grastofil^{MD} et toute nouvelle demande d'autorisation sera évaluée dans ce sens. Neupogen^{MD} sera encore disponible en pédiatrie et pour les neutropénies congénitales, cycliques et idiopathiques¹².

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Ayant obtenu son AMM de Santé Canada pour des indications identiques à celles de Neupogen^{MD}, Grastofil^{MD} conserve sa place dans la thérapie (Voir les indications approuvées par Santé Canada à la section 2.1).

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action

Issu de la technologie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant, le filgrastim est un facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF) humain. Le G-CSF régule la production de neutrophiles dans la moelle osseuse. La recherche a démontré les effets directs minimaux *in vivo* ou *in vitro* de ce facteur de croissance hématopoïétique sur la production d'autres espèces de cellules hématopoïétiques. Grastofil^{MD} (filgrastim) est un facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF)^{1,2}.

Forme et voie d'administration de Grastofil^{MD}

Seringue préremplie de 300 mcg/0,5 ml (concentration de 600 mcg/ml), à administrer par voie sous-cutanée ou perfusion intraveineuse. La seringue préremplie de 480 mcg/0,8 ml est également disponible depuis le 7 octobre 2016.

Produit biologique de référence (PBR)

Neupogen^{MD} (filgrastim), du fabricant Amgen. Fioles de 300mcg/ml en format de 1 et 1,6 ml¹³. En décembre 2016, l'INESSS a recommandé l'inscription de la teneur de 600 mcg/ml de Neupogen^{MD} en format de seringues préremplies (300 mcg/0,5ml et 480 mcg/0,8 ml)¹⁴. Cette nouvelle présentation avait obtenu son AMM le 2 février 2016. Pour formuler sa recommandation, l'INESSS a évalué entre autres les facteurs favorisant la sécurité liés à l'administration du produit, tels que la réduction des manipulations ainsi que le dispositif de protection qui diminue le risque de piqûres accidentelles.

Pharmacocinétique

Le lecteur est invité à lire les sections relatives aux monographies de Grastofil^{MD} et Neupogen^{MD}^{1,13}.

Posologie

La posologie de Grastofil^{MD} est la même que celle de Neupogen^{MD}. La posologie recommandée varie selon les indications^{1,13}.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

Interactions médicamenteuses

Des études sur l'animal ont démontré une interaction entre le filgrastim et d'autres cytokines, dont les facteurs de croissance hématopoïétique. Cependant, aucun essai clinique n'a permis de caractériser l'innocuité et l'efficacité de l'administration du filgrastim avec ces cytokines, ni le risque d'interaction entre ces agents. En conséquence, les médicaments pouvant potentialiser la libération des neutrophiles, comme le lithium, doivent être employés avec précaution. Aucune interaction avec d'autres médicaments, des herbes médicinales ou des aliments n'a été établie^{1,13}.

Grossesse

La documentation scientifique démontre que le filgrastim peut traverser la barrière placentaire. En conséquence, Grastofil^{MD} ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus^{1,13}.

Allaitement

On ignore si le filgrastim est excrété dans le lait humain. Par conséquent, il est déconseillé d'administrer Grastofil^{MD} aux femmes qui allaitent^{1,13}.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Grastofil^{MD} n'ont pas été établies pour les nouveau-nés. L'emploi de Grastofil^{MD} n'a pas été étudié pour les enfants. Les seules données disponibles concernant les enfants proviennent d'études menées sur le PBR, Neupogen^{MD}^{1,13}.

Les seringues préremplies de 300mcg/0,5ml et 480 mcg/0,8ml de Grastofil^{MD} sont en verre et le corps des seringues présente des traits de graduation à 1/40 de 0,1 ml à 1,0 ml. Cette graduation est plus précise que celle des seringues préremplies de Neupogen^{MD} (1/5). Cependant, la formulation actuellement disponible est plus ou moins adaptée à la patientèle pédiatrique pour qui les doses utilisées varient selon le poids. Si un reconditionnement s'avère nécessaire en fonction de la dose requise ou par souci d'économie, les étapes décrites dans la monographie, seraient fastidieuses et non garantes de la qualité du produit. Enfin, les données de stabilité pour un transfert dans des seringues de polypropylène et polycarbonate sont encore à élucider

avec le fabricant. Des études de compatibilités devraient être réalisées sous peu.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES / REVUES SYSTÉMATIQUES

- ♦ La recherche de littérature a permis de trouver quatre études de phase I randomisées et contrôlées visant à établir la biosimilarité de Grastofil^{MD} avec Neupogen^{MD}. Une étude de phase III (KWI-300-104) non comparative a évalué l'innocuité de Grastofil^{MD} pour des patientes atteintes de cancer du sein. Cette étude a été élaborée initialement pour vérifier uniquement son innocuité car les données disponibles démontrant son efficacité étaient suffisantes⁸. Ces données ne sont cependant pas incluses à la monographie. Ces études sont détaillées à l'annexe 1.

Études cliniques

KWI-300-101, étude de phase I^{1,8,15,16}

Une étude à dose unique, randomisée, à double insu, croisée avec inversion de traitement a été effectuée auprès de volontaires sains. Le comparateur : Neupogen^{MD}, (de source européenne) ainsi que Grastofil^{MD} ont été administrés à raison de 5 mcg/kg par voie intraveineuse. L'objectif primaire était le compte du nombre absolu de neutrophiles (NAN) au pic (C_{MAX}) d'une dose unique. Les effets indésirables (EI) ont été répertoriés comme paramètre secondaire. Les résultats ont démontré que le Grastofil^{MD} est, du point de vue pharmacodynamique, similaire au Neupogen^{MD}.

KWI-300-102, étude de phase I^{1,8,15,16}

Une étude randomisée, à double insu, croisée avec inversion de traitement a été effectuée pour comparer l'administration à dose unique de Grastofil^{MD} 75 mcg et 150 mcg au Neupogen^{MD} (de source européenne), 75 mcg et 150 mcg par voie sous-cutanée, à des volontaires sains. Chaque cohorte, soit celle de 75 mcg et celle de 150 mcg, bénéficiait d'une période minimale d'élimination de quatre semaines qui séparait le biosimilaire du PBR. Le paramètre d'évaluation primaire concernait l'évaluation et la comparaison du NAN (C_{MAX}) après une dose unique entre le biosimilaire et le PBR. Les EI étaient à nouveau évalués comme paramètre secondaire. En résumé, les données pharmacodynamiques et d'innocuité de cette étude ont démontré une fois de plus que Grastofil^{MD} est similaire au PBR Neupogen^{MD}.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

KWI-300-103, étude de phase I^{1,8,15,16}

Cette étude visait à évaluer les paramètres pharmacodynamiques de Grastofil^{MD} soit le NAN, la mobilisation des cellules CD34+ ainsi qu'à fournir de l'information sur la pharmacocinétique (PC) après des doses répétées. L'étude randomisée, à double insu, parallèle, avec des doses répétées de 5mcg/kg par voie sous-cutanée de Neupogen^{MD} ou de 5mcg/kg de Grastofil^{MD} portait sur des volontaires sains. Les EI étaient également évalués comme paramètre secondaire. En résumé, les résultats de cette étude pour les volets pharmacodynamie (PD) et innocuité ont contribué à justifier également l'énoncé de similarité entre le biosimilaire et le PBR.

GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5), étude de phase I^{8,15,16}

Dans cette étude, l'administration de la dose unique de 300 mcg de Grastofil^{MD} se faisait par voie sous-cutanée. Elle était randomisée, en double aveugle, croisée avec inversion de traitement avec deux comparateurs de référence : Neupogen^{MD} (de source européenne) et Neupogen^{MD} (de source américaine). Elle visait à créer un pont entre les données cliniques de Grastofil^{MD} et celles du produit Neupogen^{MD} approuvé en Europe, qui ont servi à asseoir la série d'étude KWI-300 et à démontrer la similarité entre Neupogen^{MD} de source européenne et celui commercialisé aux États-Unis. Les sujets étaient des volontaires sains, et l'évaluation portait sur des paramètres de PC/PD et les EI. Cette étude a démontré que les variations des paramètres de PC/PD observées pour Grastofil^{MD} étaient comparables aux PBR de sources européenne et américaine et que les variations du biosimilaire avec les deux PBR étaient similaires à celles des deux PBR entre eux.

KWI-300-104, étude de phase III^{1,8,15,16}

Une étude randomisée, multicentrique, à double insu, qui comprenait un seul groupe recevant des doses répétées et qui évaluait l'innocuité de Grastofil^{MD} pour des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par une chimiothérapie TAC (docétaxel/doxorubicine/cyclophosphamide), connue pour induire de la neutropénie (n=120). La chimiothérapie était administrée au jour (J) 1 du cycle de trois semaines (n = 6 cycles) et le Grastofil^{MD} (300 mcg ou 480 mcg par voie sous cutanée) était administré au J2 puis tous les jours jusqu'à un maximum de 14 jours ou jusqu'au rétablissement du NAN post-nadir. Les résultats concernant le critère principal d'innocuité,

soit l'incidence des EI, sont décrits à la section 6. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la durée de la neutropénie sévère au cycle 1. La durée de la neutropénie s'est établie en moyenne à 1,4 jours et a été comparée aux durées moyennes de neutropénie retrouvées dans la littérature sous l'effet de Neupogen^{MD} (1,6 et 1,8 jours).

Études observationnelles

Trois études observationnelles prospectives multicentriques de phase IV ont été réalisées avec d'autres PBU de filgrastim principalement commercialisés en Europe. Bien qu'elles ne concernent pas Grastofil^{MD}, elles pourront permettre d'amenuiser les craintes face à ces produits dans la pratique clinique puisque toutes concluent à une efficacité et une innocuité semblables au produit d'origine. Les paragraphes qui suivent les décrivent brièvement. D'autres études observationnelles unicentriques ont également été réalisées et décrites dans la littérature mais elles ne seront pas abordées ici.

The MONITOR-GCSF study (Biosimilaire Zarzio, Europe)¹⁷

Étude multicentrique prospective de phase IV réalisée dans douze pays européens sur la prophylaxie primaire (72,3%) ou secondaire de la neutropénie induite par la chimiothérapie pour différents types de cancer (n=1447). Plusieurs sous-analyses ont été publiées par type de cancer (ex. : sein, poumon, etc...)

The NEXT trial (Biosimilaire Nivestim, Europe)¹⁸

Étude prospective multicentrique de phase IV réalisée en France pour évaluer l'innocuité du PBU filgrastim. Un total de 2 102 patients ont été inclus dans l'analyse. La majorité des patients (98 %) ont reçu le produit en prophylaxie pour des cancers hématologiques ou tumeurs solides.

The VENICE observational study (Biosimilaire Nivestim, Europe)¹⁹

Étude multicentrique prospective dans 48 sites en Allemagne évaluant l'efficacité et l'innocuité de son utilisation en prophylaxie pour des patients (n=386)

souffrant de tumeurs solides ou hématologiques sauf la leucémie myéloïde chronique et le syndrome myélodysplasique.

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

Phase I : Volontaires sains⁸

L'innocuité était un paramètre d'évaluation secondaire dans les quatre études comparatives de phase I portant sur des sujets volontaires sains. Les données intégrées pour les quatre études comprenaient 186 sujets exposés à Grastofil^{MD} et à Neupogen^{MD}. Le risque de subir au moins un EI était semblable entre Grastofil^{MD} et Neupogen^{MD} et aucun EI sévère n'a été observé. Les EI les plus fréquents liés au traitement au PBR étaient tous prévisibles et déjà décrits : céphalées, douleurs dorsales et douleurs osseuses. Cependant, en raison de la petite taille de cet échantillon (n=186) et de l'absence d'études comparatives portant sur le type de patients qui recevront Grastofil^{MD} en pratique clinique, des récoltes de données de surveillance cumulatives postcommercialisation seront primordiales pour la vérification de l'innocuité à long terme. On a pu observer aucun effet notable sur les paramètres de laboratoire ou les signes vitaux ni démontrer aucun cas d'immunogénicité confirmé induit par le filgrastim (voir section 7).

Phase III : Patients atteints de cancer (étude KWI-300-104)⁸

Les EI les plus fréquents signalés dans le cadre de l'étude KWI-300-104 étaient faibles et connus pour être associés au filgrastim. Les EI les plus communs rapportés, tous grades confondus, étaient les nausées (53,3 %) et les douleurs osseuses (66,7 %). Il est à noter que ces EI auraient pu également être causés par la chimiothérapie.

Contre-indications

L'emploi de Grastofil^{MD} (filgrastim) est contre-indiqué pour les patients présentant une hypersensibilité connue aux produits dérivés d'E.coli, au filgrastim, au pegfilgrastim, ou à tout composant du produit¹.

Mise en garde et précautions importantes

Des cas de rupture splénique, dont certains ayant entraîné la mort, ont été signalés à la suite de l'administration de filgrastim^{1,13}.

Des crises graves de drépanocytose, dans certains cas ayant entraîné la mort, ont été associées à l'emploi du filgrastim pour les patients présentant une anémie falciforme^{1,13}.

Le système de seringue préremplie de Grastofil^{MD} et Neupogen^{MD} contient du caoutchouc naturel (un dérivé du latex), qui ne devrait pas être manipulé par des personnes sensibles à cette substance^{1,13}. Cette contrainte va à l'encontre de plusieurs politiques d'établissements de santé au Québec.

SECTION 7. ENJEUX CLINIQUES

Immunogénicité

Une seule étude (KWI-300-104) portant sur l'immunogénicité de Grastofil^{MD} a été prise en considération pour l'évaluation en vue de l'approbation du produit par Santé Canada. Cependant, l'étude GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) a également testé l'immunogénicité auprès de volontaires sains. Durant la sélection des sujets pour cette étude, un résultat positif a été obtenu huit fois sur six sujets. Mais tous les résultats étaient négatifs à la période de confirmation⁸.

Un sommaire des résultats sur l'immunogénicité, obtenus au cours de l'étude ouverte menée auprès de patientes atteintes de cancer du sein (KWI-300-104), est présenté ci-dessous^{1,8}.

Pour l'étude de Grastofil^{MD}, (KWI-300-104), comportant un seul groupe, menée auprès de patientes atteintes de cancer du sein, des échantillonnages aux fins d'analyses de l'immunogénicité ont permis de surveiller le développement d'anticorps anti-médicaments chez les patientes. Des échantillons initiaux aux fins d'analyses de l'immunogénicité ont été prélevés avant le début de chaque cycle pendant la chimiothérapie, puis prélevés au cours de la phase de suivi d'évaluation de l'innocuité aux semaines 20, 24, 36 et 48 par rapport au premier traitement de chimiothérapie. Aucun signe d'immunogénicité n'a été détecté par le laboratoire ou par l'observation clinique. Des anticorps ont été détectés chez quatre patientes uniquement dans le test de dépistage d'anticorps au moment de la sélection. Aucun des échantillons n'a

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

donné de résultats positifs lors des tests de confirmation. En outre, il n'y avait aucune manifestation clinique de formation d'anticorps, comme des réactions d'hypersensibilité ou une diminution du NAN après la fin de la période de traitement.

Notons qu'un plan de gestion des risques similaire au plan européen a été approuvé pour le Canada. Il comporte le suivi du profil d'innocuité (comme l'immunogénicité) en plus des données sur l'innocuité à long terme².

Enfin, certains auteurs jugent que le caractère immunogène du filgrastim n'est pas une préoccupation puisque la production d'anticorps contre le filgrastim est rare et n'a jamais été associée à des effets cliniques significatifs²⁰. Le filgrastim est une molécule bien définie et non glycosylée. La similarité de sa structure moléculaire avec le PBR et l'absence d'impuretés ou d'excipients qui sont source d'inquiétude permettraient de rassurer pleinement le prescripteur quant à l'absence d'éventuelles réactions immunologiques associées au biosimilaire. Les biosimilaires du filgrastim sont de petits peptides, ils sont donc moins susceptibles de provoquer des réactions immunologiques si on les compare aux biosimilaires des anticorps monoclonaux²⁰.

Extrapolation des données cliniques à d'autres indications

Santé Canada a convenu d'extrapoler les données provenant des études du fabricant auprès de personnes en bonne santé et de patientes atteintes de cancer du sein pour autoriser les indications suivantes: les patients atteints de leucémie myéloïde aigüe, les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloblastive suivie d'une greffe de moelle osseuse, les patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique suivi d'un traitement, les patients atteints de neutropénie chronique grave et, d'une infection par le VIH. Santé Canada a autorisé l'usage du médicament dans ces indications en se basant sur la similarité et l'absence de différences notables entre Grastofil^{MD} et Neupogen^{MD} en matière de qualité, de mécanisme d'action, de physiopathologie, d'innocuité, de posologie et d'expérience clinique avec le PBR (Neupogen^{MD})⁷.

Les données concernant le marqueur CD34+ recueillies dans les études KWI-300-103 et KWI-300-104 ont démontré la capacité du Grastofil^{MD} à mobiliser les

cellules souches. Cependant, face au scepticisme de plusieurs hématologues concernant l'extrapolation des données, par les agences réglementaires, de l'usage d'un biosimilaire du filgrastim pour la mobilisation des cellules souches du sang périphérique, Bonig et al ont répertorié plusieurs études effectuées en Europe sur le sujet²¹. La majorité des rapports concerne la mobilisation pour une greffe autologue mais son usage pour les donneurs sains lors d'une greffe allogène a également été décrit. Toutes les études ont comparé la capacité du biosimilaire et du PBR à mobiliser suffisamment de cellules CD34+ dans le sang périphérique. En résumé, ces études ont démontré que le biosimilaire et le PBR mobilisaient le même nombre médian de cellules CD34+ et nécessitaient le même nombre d'injections de filgrastim et de séances d'aphérèse pour obtenir une quantité adéquate de cellules CD34+. De plus, le profil d'innocuité était comparable. Ces conclusions sont les mêmes que pour l'usage des deux produits sur des sujets sains. Cette population est actuellement soumise à une étude qui s'étend sur 10 ans et qui permettra d'accumuler des résultats d'innocuité à long terme. Enfin, malgré la différence entre les doses administrées dans ce contexte, aucune donnée laissant entendre une induction d'anticorps n'a été signalée.

Interchangeabilité

Les protocoles de recherche d'études cliniques visant à démontrer l'interchangeabilité peuvent être complexes et n'ont pas été utilisés pour les études réalisées sur Grastofil^{MD} ni sur aucun biosimilaire du filgrastim ou tous biosimilaires confondus. Si ces études avaient été réalisées, elles tomberaient rapidement en désuétude au moment de l'ajout d'un autre biosimilaire du filgrastim ou encore quand des modifications interviennent dans le processus de fabrication du biosimilaire par exemple. Les études cliniques sur les biosimilaires réalisées jusqu'à présent n'ont évalué que les effets d'une substitution unique, c'est-à-dire lorsqu'un seul changement a lieu entre le PBR et le biosimilaire. Cette étude de phase I portant sur le Grastofil^{MD} a été réalisée auprès de volontaires sains, une période de latence s'intercalait entre les changements et la dose servie était unique (GCSF-SUIN-05SB01-3FA-[5]).

Les lignes directrices à l'intention des promoteurs de Santé Canada stipule que : « les biosimilaires sont des drogues nouvelles qui ne sont pas déclarées comme

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

étant équivalentes à leurs PBR sur les plans pharmaceutique ou thérapeutique; cela devrait guider la prise de décisions concernant l'interchangeabilité et la substituabilité. Actuellement, il n'appartient pas au gouvernement fédéral de déclarer que deux produits peuvent faire l'objet d'une substitution automatique ». ³ La supervision de la substitution d'un biosimilaire à son PBR est de compétence provinciale. Au Québec, la substitution automatique est possible si elle repose sur une dénomination commune à moins d'avis contraire du prescripteur. Santé Canada ne recommande donc pas la substitution automatique d'un biosimilaire par les pharmacies dispensatrices comme elle se fait d'emblée pour des médicaments non-biologiques. Ces biosimilaires deviennent des solutions de remplacement. Dans une proposition datant de janvier 2017, la FDA précise les modalités de démonstration de l'interchangeabilité d'un biosimilaire avec un PBR ²². Elle exigera du manufacturier qu'il présente des résultats d'études évaluant les effets d'alternance ou de substitution d'un biosimilaire à son PBR afin qu'il soit reconnu interchangeable. Bien que Grastofil^{MD} ne soit pas homologué pour l'instant aux États-Unis, les résultats de cette démarche seront à surveiller pour les autres biosimilaires du filgrastim s'il y a lieu.

SECTION 8. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Association d'experts

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Ce réseau a procédé à une importante mise à jour de ses recommandations pour l'usage des facteurs de croissance des granulocytes maintenant appelés facteurs de croissance myéloïdes. Les biosimilaires sndz-filgrastim et tbo-filgrastim en font partie et peuvent être utilisés. Cependant, une attention particulière doit être apportée à l'usage du tbo-filgrastim qui est réservé uniquement à la prophylaxie ²³.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Dans sa mise à jour du *Guide de traitement pour l'usage des facteurs de croissance des granulocytes*, l'ASCO reconnaît les biosimilaires du filgrastim (sndz-filgrastim et tbo-filgrastim) sans les différencier de Neupogen^{MD} ²⁴.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

En sol européen, bien que les biosimilaires du filgrastim sont disponibles depuis plusieurs années, l'ESMO ne mentionne pas de façon particulière les biosimilaires du filgrastim dans leur plus récent *Guide de pratique pour la prise en charge de la neutropénie fébrile* ²⁵.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Pour l'EORTC, les biosimilaires du filgrastim sont recommandés au même titre que Neupogen^{MD} comme option de traitement (Recommandation de grade A) ²⁶.

SECTION 9. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACÉCONOMIQUES

Les coûts d'utilisation des principaux médicaments utilisés pour le traitement et la prévention sont présentés au tableau 1. Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe 2. Le coût du format d'une fiole de 300 mcg de Neupogen^{MD} à la *Liste de médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) en date du 15 février 2017 est de 173,19 \$. Le coût par microgramme des seringues préremplies de Neupogen^{MD} est identique selon l'avis d'inscription de l'INESSS ¹⁴ bien qu'elles n'apparaissent pas à la liste de la RAMQ en date du 1^{er} avril 2017. Le coût d'une seringue préremplie de 300 mcg de Grastofil^{MD}, indiqué par le fabricant, est de 146,31\$; inférieur de 16 % à Neupogen^{MD}. Conséquemment, des économies de 26,88 \$ pourraient être réalisées par dose de 300 mcg si la dose complète est utilisée. Puisque l'efficacité et l'innocuité des deux produits sont jugées similaires et que le prix de Grastofil^{MD} est inférieur, Grastofil^{MD} serait à privilégier. Le scénario de traitement privilégié pour estimer les coûts de traitement est celui de l'indication pour les patients atteints de cancer qui subissent une chimiothérapie myélosuppressive. Le lecteur est invité à consulter la publication de l'ACMTS pour voir d'autres scénarios de traitement concernant les cinq autres indications et leurs coûts ⁸. Puisque des politiques d'arrondissement des doses en fonction du poids sont en vigueur dans les CHU du Québec pour la majorité des patients, on retient l'hypothèse d'absence de perte de produit car les deux teneurs des seringues préremplies de Grastofil^{MD} couvriraient la majorité des besoins des patients hospitalisés. Pour les populations pédiatriques et celles souffrant de neutropénie idiopathique par exemple, la fiole de Neupogen^{MD} de 1,6 ml pour usage

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

multidose devra être conservée dans l'attente de données sur la stabilité.

Tableau 1 : Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$)
Grastofil ^{MD} (Biosimilaire du filgrastim)	$\leq 80 \text{ kg}$: SPR de 300 mcg/0,5 ml $146,31 \$ \times 7 \text{ jours/cycle} \times 6 \text{ cycles} =$ 6 145,02 \$ $\geq 80 \text{ kg}$: SPR de 480 mcg/0,8 ml $235 \$ \times 7 \text{ jours/cycle} \times 6 \text{ cycles} =$ 9 870 \$
Neupogen ^{MD} (PBR)	$\leq 80 \text{ kg}$: Fiole de 300 mcg/1ml $173,19 \$ \times 7 \text{ jours/cycle} \times 6 \text{ cycles} =$ 7 273,94 \$ $\geq 80 \text{ kg}$: Fiole de 480 mcg/1,6 ml $277,10 \$ \times 7 \text{ jours/cycle} \times 6 \text{ cycles} =$ 11 638,28 \$

SPR = Seringue préremplie

SECTION 10. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Faits à considérer

- ◆ La biosimilarité du filgrastim (Grastofil^{MD}) avec le PBR a été démontrée et approuvée par Santé Canada.
- ◆ L'ACMTS a émis une recommandation favorable à son utilisation dans les provinces canadiennes.
- ◆ Au Québec, l'INESSS a émis un avis de refus d'inscription du Grastofil^{MD} aux listes de médicaments pour le critère de valeur thérapeutique.
- ◆ Les risques d'immunogénicité sont très faibles avec le filgrastim comparativement aux anticorps monoclonaux. Jusqu'ici, aucun événement indésirable confirmé n'a été signalé en présence de Grastofil^{MD} et un programme de surveillance post-commercialisation a été instauré par le fabricant en collaboration avec Santé Canada. Ce programme comprend également le suivi de l'immunogénicité.
- ◆ Les marqueurs pharmacodynamiques de l'activité (efficacité) (nombre absolu des neutrophiles [NAN] et CD34+) sont objectifs et peuvent faire l'objet d'un monitoring régulier.
- ◆ Il n'est pas réaliste ni pertinent de réaliser des études d'interchangeabilité portant sur un traitement épisodique mais potentiellement répétitif, de durée variable pour les différentes indications.

Avis scientifique du PGTM :

Considérant

- l'avis de refus de l'INESSS d'inscrire Grastofil^{MD} aux deux listes de médicaments en raison de sa valeur thérapeutique

- les situations cliniques auxquelles les cliniciens sont confrontés dans leur pratique quotidienne en centre hospitalier universitaire à la suite de l'approbation du produit par Santé Canada et de l'inscription souvent préférentielle aux listes de remboursement par les autres provinces canadiennes et les assureurs privés.

et

- la faible profil immunogène de Grastofil^{MD}

- le fait qu'il existe des mesures objectives de son efficacité, soit la numération absolue des neutrophiles et des CD34+

Le PGTM recommande de rendre disponible Grastofil^{MD} selon les modalités requises pour les indications mentionnées à la section 2.1 du présent document. Cette recommandation permet d'éviter l'alternance soit, par exemple, la rédaction d'une ordonnance prescrivant Grastofil^{MD}, suivie d'un changement pour Neupogen^{MD} puis un retour à l'utilisation de Grastofil^{MD}.

Avis du PGTM :

En tenant compte du contenu de l'avis scientifique, le PGTM recommande la rédaction d'une demande de nécessité médicale particulière (NMP) afin que l'usage de Grastofil^{MD} dans les centres hospitaliers universitaires soit analysé au cas par cas si un patient a amorcé ou doit poursuivre un traitement ambulatoire avec Grastofil^{MD}.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

SECTION 11. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

- ◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :
une recherche à l'aide des moteurs Pubmed, EMBASE et THE COCHRANE LIBRARY avec les mots-clés filgrastim et « biosimilar ».

SECTION 12. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Chantal Guévremont, pharmacienne,
Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM)

Révision du document PGTM

Ghislain Bérard, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Élaine Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Révision expert

Dr Michel Pavic, CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document : Filgrastim (Grastofil^{MD}) Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) – Biosimilaire

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 20 avril 2017

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie - CHUS
Dre Louise Deschênes, CHU de Québec - Université de Laval (CHU de Qc - Université Laval)
Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie - CHUS
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Marie-Claude Michel, CHU de Québec – Université de Laval (CHU de Qc - Université Laval)

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 15 mai 2017

Disponible sur le site web du PGTM : www.pgtm.qc.ca

SECTION 13. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

¹ Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament, Grastofil, Apotex, Santé Canada,

date d'approbation 18 janvier 2016

² Sommaire des motifs de décision (SMD) : GRASTOFIL – 2016 – Santé Canada. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd-smd-2016-grastofil-156897-fra.php#smd> (site visité le 22 novembre 2016).

³ Lignes directrices à l'intention des promoteurs : exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU) – Santé Canada, 2010. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu_2010-fra.php (site visité le 22 novembre 2016)

⁴ Grastofil Product Information (last updated 02/09/2016). [en ligne]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002150/WC500154064.pdf

(site visité le 23 novembre 2016).

⁵ Grastofil: EPAR – summary for the public (last updated 05/2014). [en ligne]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002150/WC500154067.pdf (site visité le 23 novembre 2016).

⁶ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluations des médicaments. Grastofil-Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique. Décembre 2016.

http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2016/Grastofil_2016_12.pdf (site visité le 16 décembre 2016)

⁷ Rapport de l'ACMTS : Programme commun d'évaluation des médicaments. Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS. Recommandation finale.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Filgrastim (Grastofil^{MD})

Facteur de croissance des granulocytes (G-CSF)

Filgrastim (Grastofil – Apotex inc.) Indications : la prévention ou le traitement de la neutropénie, 18 mars 2016. [en ligne]

www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0446_cdr_complete_Grastofil_March-22-16_f.pdf (site visité le 18 novembre 2016)

⁸ Rapport de l'ACMTS : Common drug review. Subsequent entry biologic review report, juillet 2016. [en ligne]

www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0446_cdr_complete_Grastofil_March-22-16_f.pdf (site visité le 18 novembre 2016)

⁹ Ontario Public Drug Programs. Avis de l'administrateur en chef : Financement de Grastofil (filgrastim) en vertu du PMO. 21 décembre 2016. Disponible au :

http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/exec_office_20161221_f.pdf

(Site visité le 17 janvier 2017)

¹⁰ Government of British-Columbia. Limited Coverage Drugs – Filgrastim. Janvier 2017. Disponible au :

<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/prescribers/limited-coverage-drug-program/limited-coverage-drugs-filgrastim>

(Site visité le 2 février 2017)

¹¹ Saskatchewan Health. The Saskatchewan Cancer Agency Drug Formulary. Décembre 2016. Disponible au :

<http://www.saskcancer.ca/Formulary%2012-21-2016> (Site visité le 2 février 2017)

¹² Alberta Health drug benefit list.

<https://idbl.ab.bluecross.ca/idbl/lookupDinPinDetail.do?productID=0000079505#> (site visité le 1 avril 2017)

¹³ Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur le médicament, Neupogen, Amgen, Santé Canada, date d'approbation 31 octobre 2016

¹⁴ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluations des médicaments. Neupogen-Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception. Décembre 2016.

http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2016/Neupogen_600mcg_2016_12.pdf. (Site visité le 16 mars 2017)

¹⁵ Jilma B, Jagiełło-Gruszfeld A, Tomczak P, Gadgil H, Orlik G, Desai K, Catalano T, Dowd J. Demonstration of Clinical Comparability of the Biosimilar Filgrastim to Neupogen, in Terms of Safety and Efficacy, in Healthy Volunteers and Patients Receiving Myelosuppressive Chemotherapy. *Eur Oncol Haematol*, 2014;10(2):107–15

¹⁶ Jilma B, Jagiełło-Gruszfeld A, Tomczak P, Gadgil H, Orlik G, Desai K, Catalano T, Dowd J. Erratum to: Demonstration of Clinical Comparability of the Biosimilar Filgrastim to Neupogen, in Terms of Safety and Efficacy, in Healthy

Volunteers and Patients Receiving Myelosuppressive Chemotherapy. *Eur Oncol Haematol*, 2015;11(1):i.

¹⁷ Gascon P, Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, Boccadoro M, Turner M. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer* 2016;24:911-925.

¹⁸ Maloisel F *et al.* Biosimilar filgrastim in patients undergoing neutropenia-inducing chemotherapy. Overall results from the next observational study. *Haematologica* 2015;100:400

¹⁹ Fruehauf S, Otremba B, Stötzer O, Rudolph C. Compatibility of biosimilar filgrastim with cytotoxic chemotherapy during the treatment of malignant diseases (VENICE): A prospective, multicenter, non-interventional, longitudinal study. *Adv Ther* 2016;33:1983-2000.

²⁰ Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M.-C., Schneider CK. Biosimilars : the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-3196.

²¹ Bonig H, Becker PS, Schwebig A, Turner M. Biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor for healthy donor stem cell mobilization: need we be afraid? *Transfusion* 2015;55:430-439.

²² US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Guidance for Industry. (Draft). January 2017. Disponible au :

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf> (Site visité le 22 janvier 2017)

²³ NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Myeloid growth factors version 2.2016. [en ligne]

www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf (site visité le 21 novembre 2016).

²⁴ Recommendations for the use of WBC growth factors update July 13th, 2015. [En ligne]

<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.62.3488.full.pdf%2Bhtml>. (site visité le 21 novembre 2016).

²⁵ Klastersky J, deNaurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, *et al.* Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2016;27(supplement 5):v111-v118.

²⁶ Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32

ANNEXE 1 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs/No m d'étude - Année	N ITT	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats*	Effets indésirables (EI) Commentaires
KWI-300- 101 ^{1,8,15,16}	36*	Étude de phase I croisée avec inversion de traitement, à dose unique (contrôle actif), à double insu et avec répartition aléatoire. Un seul site. Évaluation des paramètres de PC, PD et des EI	Volontaires (hommes et femmes) en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans	Doses uniques de Grastofil ^{MD} et Neupogen ^{MD} à 5 mcg/kg administrées par voie i.v. Les deux phases de traitement (Grastofil ^{MD} -Neupogen ^{MD} ou Neupogen ^{MD} -Grastofil ^{MD}) ont été séparées par une période minimale de latence de 4 semaines	Une patiente, (n=35)*, a été exclue de la population selon le protocole en raison de l'obtention d'un résultat positif à un test de grossesse Les résultats des paramètres de PC/PD ainsi que de l'innocuité ont démontré la similarité entre Grastofil ^{MD} et Neupogen ^{MD} après une seule perfusion de 5 mcg/kg pour la population per protocole*.	Les événements indésirables les plus fréquents apparus lors du traitement (EIAT) chez les sujets traités par Grastofil ^{MD} comprenaient : mal de dos (n=5), rhinite (n=4), céphalées (n=3) et fatigue (n=2) Les EI, paramètre d'évaluation tertiaire, des études KWI-300-101, 102, 103 et GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) ont été regroupés pour les sujets exposés à Grastofil ^{MD} et à Neupogen ^{MD} (n=186) (voir détails section 6)
KWI-300- 102 ^{1,8,15,16}	73	Étude de phase I sur la dose-réponse, croisée avec inversion de traitement, à dose unique, à double insu et avec répartition aléatoire. Un seul site. Évaluation de la PC et de la PD	Volontaires (hommes et femmes) en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans	Grastofil ^{MD} 75 mcg et 150 mcg par voie s.c. Neupogen ^{MD} 75 mcg et 150 mcg par voie s.c. Les phases de traitement ont été séparées par une phase de latence de quatre semaines. Évaluation de la PC, PD et des EI Les paramètres de PC ont été évalués uniquement à la dose de 150 mcg	Cinq sujets (n = 5) ont été exclus de la population per protocole (n=68) : Effet indésirable (n=2), Absence de valeur de NAN (n=2), retrait volontaire (n=1). Le critère de biosimilarité entre Grastofil ^{MD} et Neupogen ^{MD} , après une injection unique par voie s.c., a été rempli pour tous les paramètres de PC/PD évalués. Dans les deux groupes de traitement, soit 75 mcg (n = 18 G à N, n= 18 N à G) et 150 mcg (n=18 G à N et n=19 N à G), le NAN a augmenté comme prévu après l'injection s.c.	EI patients exclus : (n=2) : Infection Les EIAT les plus fréquents chez les sujets traités : <u>Par Grastofil^{MD} à raison de 75 mcg comprenaient</u> : Céphalées (n=7), rhinopharyngite (n=4), diarrhée (n=3), mal de dos (n=3), hématome au point d'injection (n=3), douleurs abdominales (n=2), fatigue (n=2) <u>Par Grastofil^{MD} à raison de 150 mcg comprenaient</u> : Céphalées (n=6) Les EI, paramètre d'évaluation tertiaire, des sujets exposés à Grastofil ^{MD} et Neupogen ^{MD} (n=186) des études KWI-300-101, 102, 103 et GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) ont été regroupés. (voir détails section 6)

Auteurs/No m d'étude - Année	N ITT	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats*	Effets indésirables (EI) Commentaires												
KWI-300-103 ^{1,8,15,16}	78	Étude de phase I, à double insu avec répartition aléatoire, en groupe parallèles et contrôlée par traitement actif et par placebo. Un seul site. Évaluation de la PC et des EI d'une dose répétée de Grastofil ^{MD} et de Neupogen ^{MD} . Évaluation de la PD incluant le compte de cellules de CD34+	Volontaires (hommes et femmes) en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans	Grastofil ^{MD} 5 mcg/kg/jour pendant 4 jours par voie s.c. Neupogen ^{MD} 5 mcg/kg/jour pendant 4 jours par voie s.c. Placebo : Solution physiologique de NaCl à 0,9%, 0,5 ml par jour pendant 4 jours par voie s.c.	Trois sujets (n = 3) ont été exclus de la population selon le protocole : Effet indésirable (n=2), retrait volontaire (n=1) Les résultats du paramètre de PD primaire, le C _{MAX} du NAN ont démontrés la similarité de Grastofil ^{MD} (n=35) et de Neupogen ^{MD} (n=34) après l'injection d'une dose unique et de doses répétées de 5 mcg/kg par voie s.c. Dans le groupe placebo (n=6), le NAN moyen est demeuré comme prévu au niveau initial pendant toute la journée au cours des deux jours de l'essai. Les résultats du paramètre secondaire nombre absolu de cellules CD34+ au jour 5 sont les suivants: <table border="1" data-bbox="993 602 1505 740"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grastofil^{MD} (n=36)</th> <th>Neupogen^{MD} (n=36)</th> <th>Placebo (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jour 1</td> <td>2,00 ± 0,8/µL</td> <td>1,86 ± 0,75/µL</td> <td>2,34 ± 0,7/µL</td> </tr> <tr> <td>Jour 5</td> <td>27,65 ± 16,54/µL</td> <td>24,48 ± 14,98/µL</td> <td>2,56 ± 0,78/µL</td> </tr> </tbody> </table> Aucune différence statistiquement significative décelée.		Grastofil ^{MD} (n=36)	Neupogen ^{MD} (n=36)	Placebo (n=6)	Jour 1	2,00 ± 0,8/µL	1,86 ± 0,75/µL	2,34 ± 0,7/µL	Jour 5	27,65 ± 16,54/µL	24,48 ± 14,98/µL	2,56 ± 0,78/µL	EI patients exclus (n=2) : Infection Les EIAT les plus fréquents chez les sujets traités par Grastofil ^{MD} comprenaient : mal de dos (n=24), céphalées (n=15), douleurs pharyngolaryngiennes (n=3), rhinite (n=2), douleurs au cou (n=2), myalgie (n=2) Les EI des sujets exposés à Grastofil ^{MD} et à Neupogen ^{MD} des études KWI-300-101, 102, 103 et GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) (n=186) ont été regroupés (voir détails section 6)
	Grastofil ^{MD} (n=36)	Neupogen ^{MD} (n=36)	Placebo (n=6)															
Jour 1	2,00 ± 0,8/µL	1,86 ± 0,75/µL	2,34 ± 0,7/µL															
Jour 5	27,65 ± 16,54/µL	24,48 ± 14,98/µL	2,56 ± 0,78/µL															
GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) ^{8,15,16}	48	Étude de phase I randomisée à double insu, croisée avec inversion de traitement, à dose unique (contrôle actif) à trois bras, comparant Grastofil ^{MD} issu du procédé de fabrication prévu pour le marché canadien à Neupogen ^{MD} fabriqué dans l'Union européenne et Neupogen ^{MD} fabriqué aux États-Unis. Un seul site. Évaluation de la PC, PD et des EI	Volontaires (hommes et femmes) en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans. A jeun, ≤ 100 kg sans maladies significatives ou valeurs de laboratoire anormales, cliniquement significatives.	Grastofil ^{MD} /Neupogen ^{MD} : Dose unique de 300 mcg La durée totale de l'étude s'étendait sur 67 jours dont 3 périodes séparées par une période de latence de 4 semaines.	Six séquences de dosage (G-US-EU, G-EU-US, US-G-EU, etc.) avec n = 8 pour chaque séquence de dosage. Cette étude a démontré que les variations des paramètres de PC/PD observées pour Grastofil ^{MD} étaient comparables aux PBR EU et PBR USA et que les variations du biosimilaire avec les deux PBR étaient similaires à celles entre les deux PBR. Dans cette étude, l'évaluation de l'immunogénicité, objectif secondaire, a fait partie de l'évaluation de l'innocuité de Grastofil ^{MD} . Prélèvement d'un échantillon sanguin au J10 post-dose à chaque période. Les résultats sont présentés à la section 7 de l'évaluation sommaire.	Les EI rapportés pour : Grastofil ^{MD} : diarrhée, nausée, douleur au site d'injection. Neupogen ^{MD} (source européenne) : maux de tête, hématome et douleur au site d'injection, nausée, douleur au dos. Neupogen ^{MD} (source américaine) : nausée, douleurs et raideurs musculo-squelettiques, toux. Les EI des sujets exposés à Grastofil ^{MD} et Neupogen ^{MD} des études KWI-300-101, 102, 103 et GCSF-SUIN-05SB01-3FA-(5) (n=186) ont été regroupés (voir détails section 6)												

Auteurs/No m d'étude - Année	N ITT	Méthodologie	Population	Posologie et durée	Résultats*	Effets indésirables (EI) Commentaires
KWI-300-104 ^{1,8,15,16}	120	<p>Étude de phase III multicentrique, non comparative à un seul groupe et à doses multiples visant à évaluer l'innocuité d'une dose répétée de Grastofil^{MD}</p> <p>*Prendre note que cette étude a été élaborée initialement pour démontrer l'innocuité. Cependant, des données suffisantes étaient disponibles pour démontrer l'efficacité. Ces données ne sont cependant pas incluses dans la monographie</p>	<p>Patientes ≥ 18 ans atteintes d'un cancer du sein (stade IIA, IIB ou IIIA) ayant subi une résection chirurgicale au site primaire ≤60 jours, ECOG PS ≤ 2, vierges à toute forme de chimiothérapie et devant recevoir une chimiothérapie TAC en adjuvant. NAN ≥ 1,5 x 10⁹/L; décompte plaquettaire ≥ 100 x 10⁹/L</p>	<p>Grastofil^{MD} 5 mcg/kg/jour (posologie arrondie à 300 ou 480 mcg) par voie s.c., traitement débuté au jour 2 de chaque cycle (n = 6) de chimiothérapie jusqu'à un maximum de 14 jours ou jusqu'au rétablissement du NAN post-nadir</p> <p><u>TAC (jour 1 toutes les 3 semaines pendant 6 cycles) :</u> Docétaxel à 75 mg/m² par voie i.v. Doxorubicine à 50 mg/m² par voie i.v. Cyclophosphamide à 500 mg/m² par voie i.v.</p>	<p>Cent treize (n=113) patientes ont terminé la période de traitement et 109, la période de suivi de l'innocuité après le traitement. Onze (n=11) patientes ont cessé l'étude de façon prématurée, (n=5 retraits du consentement, n=3 déviations sérieuses au protocole, n=3 EI non liés au médicament).</p> <p>Le paramètre d'évaluation primaire de l'innocuité était l'incidence d'EI. Les résultats sont décrits à la colonne suivante.</p> <p>*Le paramètre d'évaluation primaire de l'efficacité était la durée de la neutropénie sévère (NAN < 0,5 x 10⁹/L) au cycle 1 :</p> <p>La durée de la neutropénie s'est établie en moyenne à 1,4 jours pour la population en ITT et a été comparée aux durées moyennes de neutropénie retrouvées dans la littérature sur Neupogen^{MD} (1,6 et 1,8 jours). Ces résultats démontrent que Grastofil^{MD} est efficace en prophylaxie de la NF pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, qui ont reçu la chimiothérapie TAC avec des résultats comparables à ceux retrouvés dans la littérature sur Neupogen^{MD}.</p> <p>Un sommaire des résultats de l'immunogénicité se trouve à la section 7 de l'évaluation sommaire.</p>	<p>Les EI indésirables les plus fréquents signalés étaient de faible gravité et connus pour être associés au filgrastim. Les EI les plus communs rapportés ont été les nausées (53,3 %) et les douleurs osseuses (66,7 %).</p> <p>Bien qu'elle soit non comparative, cette étude, comparée à des études antérieures sur Neupogen^{MD} ne soulève pas de différences importantes concernant les EI.</p>

Description des abréviations utilisées dans le tableau : ASC – Aire sous la courbe, CMAX – Concentration plasmatique maximale, ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EI – Effets indésirables, EIAT – Effets indésirables apparus sous traitement, G – Grastofil^{MD}, i.v. – intraveineuse, N – Neupogen^{MD}, NAN – Nombre absolu de neutrophiles, NF – Neutropénie fébrile, PC - Pharmacocinétique, PD – Pharmacodynamie, s.c. – sous-cutanée, TAC (Docétaxel – Doxorubicine – Cyclophosphamide)

ANNEXE 2 IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

NB : Pour des raisons de confidentialité et afin d'éviter les comparaisons, l'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des 5 CHU.

Les dépenses encourues pour les populations adulte et pédiatrique par l'ensemble des CHU pour l'année financière 2015-2016 sont présentées au tableau suivant. Puisque la RAMQ ne rembourse pas Grastofil^{MD} à la suite de l'avis de refus d'inscription par l'INESSS et que les prix des ententes d'achats de groupe du Québec peuvent différer légèrement, il est raisonnable d'estimer, en fonction du prix de Grastofil^{MD} indiqué par le fabricant et celui de Neupogen^{MD} publié par « l'Ontario Drug Benefit Formulary », qu'une économie minimale de 16% pourrait être réalisée. L'évaluation de ce pourcentage est prudente et tient compte de l'absence de données sur la stabilité des doses pédiatriques, pour les patients souffrant de neutropénie congénitale/idiopathique et les patients infectés par le VIH et de l'indication de ne pas utiliser les seringues préremplies pour les patients allergiques au latex.

Total des 5 CHU	Dépenses 2015-2016	Économies potentielles
Population adulte	2 120 950 \$	339 352* \$
Population pédiatrique*	513,298 \$	N/A
Total	2 634 248 \$	

* Il n'a pas été possible de séparer les dépenses pour la population adulte de celle pour la population pédiatrique de trois CHU. En l'absence de données sur la stabilité, les économies potentielles pour l'ensemble des cinq CHU pourraient initialement avoir été surestimées.

Le 16 décembre 2016, l'INESSS a publié un avis de refus d'inscription aux listes des médicaments en raison de l'insatisfaction de la réponse au critère de la valeur thérapeutique⁶. Selon la démarche d'évaluation de l'INESSS, aucune donnée budgétaire et pharmacoéconomique n'a été évaluée, puisque la première étape, soit l'approbation de la valeur thérapeutique, n'a pas été franchie.

Le 18 mars 2016, l'ACMTS a publié un avis de recommandation finale du Programme commun d'évaluation des médicaments⁷. Puisque l'efficacité des deux produits est jugée similaire, seule la comparaison des coûts, qui est présentée dans ce document, est appropriée.

Concernant le coût et la rentabilité de Grastofil^{MD} (*texte intégral*) :

« La comparaison de coûts du fabricant oppose le 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 mcg/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 mcg/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 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.

Quelques auteurs ont publié des études pharmacoéconomiques sur d'autres biosimilaires du filgrastim pour les différentes indications. Cependant, la majorité de ces études comparent le biosimilaire filgrastim au PBR ainsi qu'au pegfilgrastim, qui n'est pas inscrit aux *Listes de médicaments* de la RAMQ. Ce sujet n'est pas abordé dans ce document