

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2019

filgrastim

TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5 ml, solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité (CIP : 34009 386 494 2 0)

TEVAGRASTIM 48 MUI/0,8 ml, solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie en verre de 0,8 ml avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité (CIP : 34009 386 496 5 9)

RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml, solution injectable ou pour perfusion

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 399 816 3 5)

RATIOGRASTIM 48 MUI/0,8 ml, solution injectable ou pour perfusion

B/1 seringue préremplie en verre de 0,8 ml avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 399 819 2 5)

Laboratoire TEVA SANTE SAS

Code ATC	L03AA02 (immunostimulants - filgrastim)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> Tevagrastim/Ratiograstim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Tevagrastim/Ratiograstim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie

cytotoxique.

- **Tevagrastim/Ratiograstim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.**
- **L'administration à long terme de Tevagrastim/Ratiograstim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.**
- **Tevagrastim/Ratiograstim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	15/09/2008 (procédure centralisée) ; Rectificatif du 15/06/2018 : ajout du risque d'aortite (fréquence rare)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière trimestrielle.
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance L03AA02 filgrastim

02 CONTEXTE

Examen des spécialités TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml et RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 24/02/2014.

Ces spécialités sont des biosimilaires de NEUPOGEN 30 MUI et NEUPOGEN 48 MUI inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Pour rappel, dans son dernier avis de renouvellement du 01/07/2015, la Commission de la Transparence a considéré que le service médical rendu par TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml et RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml était important dans toutes les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions, pour les présentations en boîte de 1 seringue préremplie avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité.

Par ailleurs le laboratoire a sollicité la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des présentations TEVAGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml en boîte de 5 seringues préremplies avec aiguille munie d'un dispositif de sécurité, et RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml en boîte de 1 seringue préremplie (fait l'objet d'un avis séparé).

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Tevagrastim/Ratiograstim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Tevagrastim/Ratiograstim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Tevagrastim/Ratiograstim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

L'administration à long terme de Tevagrastim/Ratiograstim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Tevagrastim/Ratiograstim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 01/04/2013 au 31/03/2014, du 16/09/2012 au 15/09/2015 et Addendum au Clinical Overview couvrant la période du 28/06/2013 au 29/09/2017). L'exposition cumulée post-commercialisation est estimée à 13 521 957 patients-jours dans le monde pour les spécialités TEVA à base de filgrastim.

► Le Plan de gestion des Risques en cours (version 9.1) comporte les risques suivants :

- les risques importants identifiés : réactions allergiques et anaphylactiques, événements indésirables graves pulmonaires (incluant le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et la pneumopathie interstitielle), syndrome de Sweet, crise drépanocytaire chez les patients atteints d'une anémie falciforme, exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde, vascularite cutanée, augmentation du volume de la rate, rupture splénique, augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte, ostéoporose, transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique, syndrome de fuite capillaire, leucocytose, thrombocytopenie, diminution de la densité osseuse et ostéoporose chez l'enfant traité pour une neutropénie sévère chronique et douleurs musculo-squelettiques ;
- les risques importants potentiels : immunogénicité, survenue d'une hémopathie maligne chez un donneur sain recevant G-CSF incluant la maladie de Hodgkin, utilisation hors AMM, syndrome de libération des cytokines, erreurs médicamenteuses incluant le surdosage, interaction médicamenteuse avec le lithium, hématopoïèse extra-médullaire, anomalies cytogénétiques et développement d'affections malignes hématologiques secondaires, leucémie myéloïde aigue et syndrome myélodysplasique liés à un traitement chez des patients ayant des affections malignes et une neutropénie induite par la chimiothérapie.

► Un nouveau signal a été identifié en septembre 2017 suite à une revue de cas dans la base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance) et de la littérature : le risque d'aortite. Suite à cette revue, le PRAC a confirmé ce signal et a conclu à un possible lien de causalité. Il a recommandé la mise à jour du RCP et la diffusion d'une lettre auprès des professionnels de santé les informant de rares cas d'aortites lors de traitement par G-CSF (à noter que cette lettre n'a pas

été diffusée en France). Aucun cas d'aortite n'a été rapporté avec la spécialité TEVAGRASTIM selon le laboratoire.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en mai 2018:

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ajout du paragraphe suivant : « Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8. »

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Ajout de l'effet indésirable « Aortite » avec la fréquence « rare ».

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel Automne 2018), TEVAGRASTIM et RATIOGRASTIM ne sont pas suffisamment prescrits en ville pour figurer dans ce panel.

Le laboratoire a fourni également les données d'utilisation issues de deux études observationnelles prospectives nationales qu'il a réalisées :

- **étude TULIP** (non publiée) auprès de 112 oncologues et onco-hématologues, dont l'objectif était de décrire les conditions d'utilisation de TEVAGRASTIM dans la prévention des neutropénies fébriles chimio-induites chez les patients âgés de 65 ans et plus, selon l'indication prophylaxie primaire ou secondaire. De janvier 2014 à mai 2015, 1 176 patients ont été inclus en France, dont 1 176 analysés (âge moyen 74 ans, 59 % de l'effectif < 75 ans). La prescription de TEVAGRASTIM a été réalisée en prophylaxie primaire dans plus de 80 % des cas. La majorité des patients avait une tumeur solide (73%), à un stade avancé pour près des trois-quarts. 70 % des patients étaient traités en première ligne de chimiothérapie. La durée moyenne d'utilisation de TEVAGRASTIM a été de 5,3 jours par cycle de chimiothérapie. Tous les patients ont été traités par voie sous-cutanée. L'analyse des modalités d'utilisation de TEVAGRASTIM selon le risque de neutropénie fébrile n'est pas interprétable en raison du trop grand nombre de données manquantes.
- **étude ESTIM** (non publiée) auprès de 189 oncologues, hématologues et pneumologues, dont l'objectif était de décrire les conditions d'utilisation de TEVAGRASTIM en prophylaxie primaire ou secondaire des neutropénies fébriles chimio-induites. De septembre 2011 à avril 2012, 882 patients ont été inclus en France, dont 879 analysés (âge moyen 63 ans, 50 % de l'effectif ≥ 65 ans). La prescription de TEVAGRASTIM a été réalisée en prophylaxie primaire dans 79% des cas. La majorité des patients avait une tumeur solide (73%). Près de 75 % des patients étaient traités en première ligne de chimiothérapie. La durée moyenne d'utilisation de TEVAGRASTIM a été de 5,3 jours par cycle de chimiothérapie. La majorité des patients (98%) a été traitée par voie sous-cutanée. Concernant les modalités d'utilisation de TEVAGRASTIM selon le risque de neutropénie fébrile, 301/879 patients (34%) avaient un risque de neutropénie lié à la chimiothérapie inférieur à 10% (patients pour lesquels une prophylaxie n'est pas recommandée), 405/879 (46%) un risque entre 10 et 20% et 171/879 (19%) un risque supérieur à 20%. Parmi les 405 patients ayant un risque intermédiaire (10-20%), 67 (soit 7% de la population totale) n'avaient pas d'autre facteur de risque individuel (âge > 65 ans, antécédent de neutropénie fébrile, stade avancé de la maladie, hémoglobinémie inférieure à 12g/dL ou comorbidités cardiovasculaires, hépatiques ou rénales). Au total la prescription a été en ligne avec les recommandations de l'EORTC chez près de 60% des patients (cf. 04.4 Stratégie thérapeutique).

04.4 Stratégie thérapeutique

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO¹), l'European Society for Medical Oncology (ESMO²) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC³) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile de 20% ou plus. Si la chimiothérapie induit un risque entre 10 et 20%, les facteurs de risque liés au patient et sa pathologie doivent être pris en compte notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} juillet 2015, la place de TEVAGRASTIM et RATIOGRASTIM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, il reste un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1^{er} juillet 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications⁴.
- ▶ Le filgrastim (TEVAGRASTIM et RATIOGRASTIM) est un traitement à visée préventive et curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses au filgrastim excepté dans le traitement de long cours des neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes et le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TEVAGRASTIM et RATIOGRASTIM 30 MUI/0,5 ml et 48 MUI/0,8 ml reste important dans les indications de l'AMM.

¹ Smith Thomas J. and al. Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 3199-3212

² Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21(supplement 5):v248-v251

³ Apro MS 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 lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32

⁴ La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une allogreffe concerne des donneurs sains. Cependant, les pathologies évoquées chez les receveurs sont des affections graves qui engagent le pronostic vital

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.