

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 avril 2014

ZARZIO 30 MU / 0,5 ml, solution injectable ou pour perfusion en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 393 544 1 5)

B/5 (CIP : 34009 393 546 4 4)

ZARZIO 48 MU / 0,5 ml, solution injectable ou pour perfusion en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 393 548 7 3)

B/5 (CIP : 34009 393 550 1 6)

Laboratoire SANDOZ

DCI	filgrastim
Code ATC (2012)	L03AA02 (facteurs de croissance granulocytaire)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« - Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) et réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. - L'administration à long terme de filgrastim est indiquée chez les enfants et les adultes atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ 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. - Traitement des neutropénies persistantes (PNN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options thérapeutiques sont inadéquates. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	06/02/2009 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament biosimilaire Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle
Classement ATC	2012 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunomodulateurs L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance granulocytaire L03AA02 filgrastim

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités ZARZIO (filgrastim), inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 30/09/2009 (avis publié au JO du 06/10/2009).

Dans son avis du 24/06/2009 les conclusions de la Commission concernant la spécialité ZARZIO ont été les suivantes :

« Le service médical rendu par ces spécialités est important. »

« Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) et réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

L'innocuité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

- Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

- L'administration à long terme de filgrastim est indiquée chez les enfants et les adultes atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ 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.

- Traitement des neutropénies persistantes (PNN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options thérapeutiques sont inadéquates. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude issue de la littérature :

- Etude Lefrère et al.¹ : étude non comparative en ouvert qui a évalué l'efficacité et la tolérance de ZARZIO en termes de mobilisation des cellules souches progénitrices (mobilisation réussie si collecte > 3.10⁶ CD4+/kg) en vue d'une greffe autologue. Les résultats de cette étude ont été comparés aux données d'efficacité d'une cohorte historique de patients traités par NEUPOGEN entre 2007 et 2009 dans le même centre.

Les auteurs ont conclu qu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ZARZIO et NEUPOGEN concernant le nombre médian de cellules CD34+ mobilisées et recueillies, le nombre d'injections de G-CSF et le nombre de cytophères nécessaires pour atteindre l'objectif du nombre de cellules CD34+ à récolter. La proportion d'échec de mobilisation était également similaire entre les deux groupes.

Ces conclusions doivent être interprétées avec prudence car le niveau de preuve des résultats est faible, en effet cette étude présente plusieurs faiblesses méthodologiques, notamment le faible nombre de patients inclus (groupe ZARZIO : n=40 patients et groupe historique traité par NEUPOGEN : n=41 patients) mais également les biais potentiels liés à un schéma non randomisé, ouvert et à une cohorte historique (biais de sélection, de suivi et de mesure).

Au total, ces données cliniques ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité de cette spécialité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2012 au 31/07/2013).

ZARZIO fait l'objet d'un plan de gestion des risques mis en place lors de l'obtention de son AMM. Lors de la dernière version du PGR en date du 12/08/2013, de nouveaux risques ont été identifiés et ajoutés au PGR initial :

Risques identifiés importants

- Syndrome de fuite capillaire

Risques potentiels importants

- Hémopathies malignes chez les donneurs sains
- Syndrome de relargage des cytokines
- Interaction médicamenteuse avec le lithium
- Utilisation hors-AMM

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans plusieurs rubriques :

Posologie : précision apportée concernant les patients infectés par VIH nécessitant l'utilisation de G-CSF.

¹ Lefrère F, Brignier AC, Elie C, Ribeil JA, Bernimoulin M, Aoun C et al. First experience of autologous peripheral blood stem cell mobilization with biosimilar granulocyte colony-stimulating factor. Adv Ther 2011;28:304-10

Mise en garde et précaution d'emploi : suivi à long terme des donneurs de CSP ayant reçu du G-CSF suite au risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes.

Effets indésirables : ajout et description de certains effets indésirables particuliers.

« - Des cas de RGVH et des issues fatales ont été rapportés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse,

- Des cas de pseudogoutte ont été rapportés chez des patients atteints de cancer traités par le filgrastim. Leur survenue est estimée peu fréquente d'après les données des essais cliniques,

- Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été rapportés après commercialisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Les cas rapportés concernaient généralement des patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé, de sepsis, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse,

- Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas peu fréquents de rupture splénique ont été rapportés chez des donneurs sains et des patients suite à l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF). ».

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS de mars 2013 à février 2014, les ventes à l'hôpital en UCD, ont été de 78 720 UCD pour la spécialité ZARZIO 30 MU et de 25 370 UCD pour la spécialité ZARZIO 48 MU et sur la même période, les ventes en ville en nombre de boîtes de 1 unité, ont été de 161 069 boîtes pour la spécialité ZARZIO 30 MU et de 33 270 boîtes pour la spécialité ZARZIO 48 MU. Le nombre de boîtes de 5 unités vendues en ville (présentation commercialisée depuis octobre 2013) est proche de zéro.

04.4 Stratégie thérapeutique

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandé par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO²), l'European Society for Medical Oncology (ESMO³) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC⁴) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients 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..

Ces dernières recommandations ne modifient pas la place du filgrastim dans la stratégie thérapeutique, il reste un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications.

² Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. ASCO 2006; 24, number 19

³ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(supplement 5):v248-v251

⁴ Aapro 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

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 24/06/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications⁵.
- ▶ Le filgrastim (ZARZIO) est un traitement à visée prophylactique et curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses 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 ZARZIO 30 MU/0,5 ml et 48 MU/0,5 ml reste important dans les indications de l'AMM.

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.

⁵ 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
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 5/5
Avis 2