

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

5 décembre 2018

*pegfilgrastim***ZIEXTENZO 6 mg, solution injectable en seringue préremplie**

B/1 solution injectable en seringue préremplie de 0,6 ml (CIP : 34009 301 627 4 3)

Laboratoire SANDOZ SAS

Code ATC	<b>L03AA13 (immunostimulants)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	22/11/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance L03AA13 pegfilgrastim

## 02 CONTEXTE

ZIEXTENZO est un biosimilaire<sup>1</sup> de NEULASTA 6 mg solution injectable qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée dans la même indication que NEULASTA (spécialité inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 30/07/2003) et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (Journal Officiel du 30/07/2003)).

## 03 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES<sup>2</sup>

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de pegfilgrastim (ZIEXTENZO) par rapport au médicament biologique de référence (NEULASTA EU) par voie sous-cutanée a été démontrée dans une étude d'équivalence pharmacocinétique en dose unique de phase I chez 184 volontaires sains.

La similarité clinique de ZIEXTENZO par rapport à NEULASTA a été démontrée dans deux études d'équivalence d'efficacité (études de phase III PROTECT-1 et PROTECT-2, contrôlées, randomisées, en double aveugle) qui ont comparé ZIEXTENZO par rapport à NEULASTA EU par voie sous-cutanée, chez respectivement 316 (PROTECT-1) et 308 (PROTECT-2) patientes adultes ayant un cancer du sein à un stade précoce et recevant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide. Dans l'étude PROTECT-1, la durée moyenne de la neutropénie sévère (moins de  $0.5 \times 10^9$  polynucléaires neutrophiles/l) dans le Cycle 1 (critère principal de jugement) a été de 0,75 jour dans le groupe ZIEXTENZO et 0,83 jour dans le groupe NEULASTA dans la population ITT (différence moyenne NEULASTA moins ZIEXTENZO de 0,07 jour (IC 95% -0,12 ; 0,26) (marge d'équivalence prédéfinie [- 1 jour ; 1 jour]). L'analyse de sensibilité dans la population PP a confirmé les résultats de l'analyse en ITT. Dans l'étude PROTECT-2, la durée moyenne de la neutropénie sévère (moins de  $0.5 \times 10^9$

<sup>1</sup> Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

<sup>2</sup> cf. EPAR ZIEXTENZO. Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

polynucléaires neutrophiles/l) dans le Cycle 1 (critère principal de jugement) a été de 1,36 jours dans le groupe ZIEXTENZO et 1,19 jours dans le groupe NEULASTA dans la population ITT (différence moyenne NEULASTA moins ZIEXTENZO de -0,16 jour (IC 95% -0,40 ; 0,08) (marge d'équivalence prédéfinie [- 1 jour ; 1 jour]). L'analyse de sensibilité dans la population PP a confirmé les résultats de l'analyse en ITT.

La tolérance de ZIEXTENZO, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle de NEULASTA.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 04.1 Service Médical Rendu

Le service médical rendu par ZIEXTENZO est identique à celui de NEULASTA dans l'indication de l'AMM, à savoir important dans la « réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).»

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

### 04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, ZIEXTENZO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au médicament biologique de référence, NEULASTA 6 mg solution injectable.

## 05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.