

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

*filgrastim***NIVESTIM 12 MU/0,2 ml, solution injectable/pour perfusion**

B/1 seringue pré-remplie de 0,2 ml (CIP : 34009 494 133 7 9)

**NIVESTIM 30 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion**

B/1 seringue pré-remplie de 0,5 ml (CIP : 34009 494 136 6 9)

**NIVESTIM 48 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion**

B/1 seringue pré-remplie de 0,5 ml (CIP : 34009 494 138 9 8)

Laboratoire HOSPIRA FRANCE

Code ATC	<b>L03AA02 (immunostimulant - filgrastim)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« Le filgrastim 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 d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.</p> <p>La tolérance et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.</p> <p>Le filgrastim est indiqué dans la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.</p> <p>L'administration à long terme du filgrastim est indiquée pour augmenter le taux de neutrophiles et réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) <math>\leq 0,5 \times 10^9/l</math> et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.</p> <p>Le filgrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies</p>

	<b>persistantes (<math>\text{PNN} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}</math>) 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. »</b>
--	---

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 08/06/2010 Dernier rectificatif : 14/08/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle Médicament biosimilaire (médicament de référence : NEUPOGEN)
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance L03AA02 Filgrastim

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/05/2011 par arrêté du 16/05/2011 (JO du 19/05/2011).

Dans son avis d'inscription du 16 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de NIVESTIM était important dans ses indications.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Le filgrastim 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 d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

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

Le filgrastim est indiqué dans la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

L'administration à long terme du filgrastim est indiquée pour augmenter le taux de neutrophiles et réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.

Le filgrastim est indiqué dans le 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 destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES 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 cliniques issues de l'étude NEXT, nationale, multicentrique, observationnelle, non comparative, réalisée par le laboratoire dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de NIVESTIM en pratique courante chez 2102 patients atteints d'une pathologie maligne, tumeur solide ou hémopathie maligne et traités par une chimiothérapie anti-cancéreuse neutropénisante. L'inclusion des patients reposait sur un recueil de données auprès de 183 médecins, oncologues (87%) ou hématologues (13%) exerçant en CHU (19%), en centre hospitalier général (32%) ou en établissement privé (28%). L'âge moyen des patients était de 63 ans. La majorité des patients étaient atteints d'une tumeur solide (1577/2102, 75%), principalement de localisation gynécologique, pulmonaire ou digestive, ou d'un lymphome (406/2102, 19%) et traités par filgrastim à visée prophylactique (2065/2102, 98%).

Parmi les 2065 patients traités par NIVESTIM en prophylaxie, 98 patients (5%) ont présenté une neutropénie fébrile depuis l'inclusion. Parmi l'ensemble des patients traités par NIVESTIM, 414 patients (20%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment observés ont été les « affections musculo-osseuses » (13% des patients), comprenant douleurs osseuses et/ou musculaires ou thoraciques.

Il est à noter que 25% des patients sont sortis prématurément de l'étude. Les principales raisons étaient l'arrêt de la chimiothérapie (52%), l'arrêt de NIVESTIM pour un autre G-CSF (23%) et le décès du patient (16%).

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> décembre 2010 au 31 mai 2013).

► Un plan de gestion des risques est en cours avec un suivi de pharmacovigilance de routine concernant :

- les risques importants identifiés : syndrome de fuite capillaire, symptômes liés aux douleurs musculo-squelettiques, leucocytose, thrombocytopenie, réactions anaphylactiques, événements indésirables pulmonaires sévères (incluant pneumonie interstitielle et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte), syndrome de Sweet, crise drépanocytaire chez les patients atteints d'une anémie falciforme, vascularite cutanée, splénomégalie sévère et rupture splénique, augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte, diminution de la densité osseuse et ostéoporose chez les enfants avec recevant un traitement chronique et transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique,
- les risques important potentiels : syndrome de lyse tumorale, overdose, interaction médicamenteuse avec le lithium, hématopoïèse extra-médullaire, immunogénicité, survenue d'une hémopathie maligne chez un donneur sain recevant G-CSF incluant la maladie de Hodgkin et utilisation hors AMM.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « effets indésirables » avec ajout de « syndrome de fuite capillaire » et mention de « cas de

splénomégalie » dont la survenue est qualifiée de peu fréquente ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ). Ces modifications concernent l'ensemble des facteurs de croissance leucocytaire<sup>1</sup>.

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), NIVESTIM a fait l'objet de 943 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les données de vente de NIVESTIM, en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre février 2014 et janvier 2016 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

Nom du produit et dosage		Données de vente GERS (unité)	
		CMA 02/2014	CMA 02/2015
NIVESTIM 12MUI/0,2ML INJ	hôpital	1124	1413
	ville	2887	3276
TOTAL		<b>4011</b>	<b>4689</b>
NIVESTIM 30MUI/0,5ML INJ	hôpital	59 778	63 668
	ville	99 987	139 529
TOTAL		<b>159 765</b>	<b>203 197</b>
NIVESTIM 48MUI/0,5ML INJ	hôpital	14 719	16 940
	ville	15 609	21 853
TOTAL		<b>30 328</b>	<b>38 793</b>
<b>TOTAL toute présentation</b>		<b>194 104</b>	<b>246 679</b>

CMA = cumul mobile annuel

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les neutropénies induites par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) ou chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée, les neutropénies persistantes (PNN  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, sur la mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang circulant et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3,4,5</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 février 2011, la place de NIVESTIM dans la stratégie thérapeutique de ces différentes pathologies n'a pas été modifiée.

<sup>1</sup> Avis de la commission de la Transparence du 1<sup>er</sup> juillet 2015 de RATIOGRASTIM et TEVAGRASTIM.

<sup>2</sup> AFSOS. Prophylaxie de la Neutropénie Fébrile (NF). Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. 14/07/2014.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21:v248-v251.

<sup>5</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. Version 1. 2016.

## 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 16 février 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à visée prophylactique et curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (culots leucocytaires).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIVESTIM 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 les indications, les posologies et les durées de traitement.