



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 JUIN 2020

*pegfilgrastim*  
**GRASUSTEK 6 mg, solution injectable**

**Mise à disposition d'un biosimilaire**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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).

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au médicament de référence (NEULASTA 6 mg, solution injectable).

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité GRASUSTEK 6 mg (pegfilgrastim), solution injectable en seringue préremplie.

GRASUSTEK (pegfilgrastim) est un médicament biosimilaire<sup>1</sup> de la spécialité de référence NEULASTA (pegfilgrastim).

En France, la prise en charge de 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) » repose notamment sur la prescription de NEULASTA (pegfilgrastim) et ses biosimilaires (PELGRAZ, ZIEXTENZO, PELMEG, FULPHILA et CEGFILA)<sup>2</sup>, spécialités disponibles et prises en charge en double-circuit en ville et à l'hôpital.

Pour rappel, lors du renouvellement d'inscription du 21 octobre 2015, la Commission a octroyé un avis favorable au maintien de l'inscription de NEULASTA 6 mg (pegfilgrastim), solution injectable sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM<sup>3</sup>.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

**« 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). »**

## 03 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES<sup>4</sup>

---

L'équivalence pharmacodynamique du biosimilaire GRASUSTEK (pegfilgrastim) par rapport au médicament biologique de référence NEULASTA (pegfilgrastim) par voie sous-cutanée, a été démontrée dans deux études d'équivalence pharmacodynamiques en dose unique de phase I chez 156 volontaires sains (étude PEGF/USV/P1/001) et 64 volontaires sains (étude PEGF/USV/P1/003).

L'étude PEGF/USV/P1/001 a également permis de démontrer l'équivalence pharmacocinétique de GRASUSTEK (pegfilgrastim) par rapport à NEULASTA (pegfilgrastim) en termes de concentration (du temps 0 à la dernière observation) chez des volontaires sains après administration d'une dose unique de pegfilgrastim. Les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du rapport entre les

---

<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> Avis de la commission de la Transparence relatif à :

- PELGRAZ 6 mg, solution injectable. 17 octobre 2018 ;
- ZIEXTENZO 6 mg, solution injectable. 5 décembre 2018 ;
- PELMEG 6 mg, solution injectable. 23 janvier 2019 ;
- FULPHILA 6 mg, solution injectable. 4 septembre 2019.
- CEGFILA 6mg, solution injectable. 22 avril 2020

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à NEULASTA 6 mg, solution injectable. 21 octobre 2015.

<sup>4</sup> cf. EPAR GRASUSTEK Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

moyennes des valeurs des aires sous la courbe de concentration du pegfilgrastim de GRASUSTEK par rapport à NEULASTA ont été comprises dans les marges prédéfinies d'équivalence (80-125%).

Une étude d'équivalence clinique de GRASUSTEK (pegfilgrastim) par rapport à NEULASTA a également été menée. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée (de façon stratifiée en fonction de la région géographique), multicentrique, double-aveugle, contrôlée (étude PEGF/USV/P3/003) réalisée chez 254 patientes atteintes de cancer du sein invasif de stade II/III traitées par le protocole de chimiothérapie TAC (docétaxel + doxorubicine + cyclophosphamide). Cette dernière a démontré la non-infériorité du GRASUSTEK par rapport au NEULASTA sur la Durée de la Neutropénie Sévère (DNS) au cours du 1<sup>er</sup> cycle, qui est un critère de jugement principal validé et cliniquement pertinent ayant été utilisé dans les études du médicament de référence (NEULASTA).

La tolérance de GRASUSTEK (pegfilgrastim), incluant l'immunogénicité évaluée dans les deux études de phase I, a été comparable à celle de NEULASTA (pegfilgrastim).

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 04.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par GRASUSTEK 6 mg (pegfilgrastim), solution injectable est important dans l'indication de l'AMM.

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

Cette spécialité est un médicament biosimilaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au médicament biologique de référence, NEULASTA 6 mg (pegfilgrastim), solution injectable.

## 05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

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

## 06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 24 juin 2020
<b>Présentation concernée</b>	<u>GRASUSTEK 6 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie - 0,6 mL (10 mg/mL) (CIP : 34009 302 035 3 8)
<b>Demandeur</b>	MEDAC
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 20/06/2019
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle
<b>Code ATC</b>	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance L03AA13 Pegfilgrastim