



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 novembre 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 6 août 2004 (JO du 25 août 2004).

GRANOCYTE 13 Millions U.I./ml, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP : 349 756-7)

GRANOCYTE 34 Millions UI/ml), poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP : 349 761-0)

CHUGAI PHARMA FRANCE

Lénograstim

Liste I – Prescription initiale hospitalière trimestrielle

Code ATC : L03AA10

Date de l'AMM (procédure de Reconnaissance Mutuelle) : 6 décembre 1996

Dernier rectificatif : 17 août 2009

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

- « Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.
- Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.
- Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells). »

Posologie : cf. RCP.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données. Une étude comparative¹ réalisée dans l'indication « Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells). » a été prise en compte.

Les études non randomisées², non comparatives^{3,4,5,6,7,8}, rétrospectives⁹ ou réalisées dans des situations hors AMM^{10,11,12} n'ont pas été retenues.

Concernant la tolérance à long terme, le paragraphe 4.4 du RCP a été harmonisé avec celui du filgrastim pour préciser le risque potentiel de développer une hémopathie maligne :

« Des modifications cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements est inconnue.

Un suivi à long terme des données de tolérance des donneurs est en cours. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque donneur fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytophère pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme. »

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{13,14,15,16,17}.

Les recommandations concernant l'utilisation des facteurs de croissance en cancérologie émanant de trois sociétés savantes ont été actualisées :

- National Comprehensive Cancer Network, NCCN, en 2005¹³ mis à jour en 2009¹⁶ (précisions sur les facteurs de risque de développer une neutropénie fébrile liés aux patients).
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC¹⁴ en 2006,

¹ Kopf B & coll. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. Bone Marrow Transplant. 2006 Sep;38(6):407-412.

² Ings SJ & coll. : Peripheral blood stem cell yield in 400 normal donors mobilised with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): impact of age, sex, donor weight and type of G-CSF used. British Journal of Haematology, 2006, 134: 517-525.

³ Kuderer NM & coll. Impact of primary prophylaxis with Granulocyte Colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncology, 2007, 25 : 3158-3167.

⁴ Sung L & coll. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3350-6.

⁵ Clark OA & coll. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4198-214.

⁶ Von Minckwitz G et al. German Breast Group. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. Ann Oncol. 2008 Feb;19(2):292-8

⁷ Martin M et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. Ann Oncol. 2006 Aug;17(8):1205-12. Epub 2006 Jun 9.

⁸ Magagnoli M et al. IGEV regimen and a fixed dose of lenograstim: an effective mobilization regimen in pretreated Hodgkin's lymphoma patients. Bone Marrow Transplant. 2007 Dec;40(11):1019-25.

⁹ Schippinger W et al. Frequency of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving epirubicin and docetaxel/paclitaxel with colony-stimulating growth factors: a comparison of filgrastim or lenograstim with pegfilgrastim. Oncology. 2006;70(4):290-3. Epub 2006 Aug 4.

¹⁰ Hara T et al. Low-dose granulocyte colony-stimulating factor overcomes neutropenia in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma with higher cost-effectiveness. Int J Hematol. 2005 Dec;82(5):430-6.

¹¹ Culine S et al. Reducing the time interval between cycles using standard doses of docetaxel and lenograstim support: a feasibility study. Cancer. 2004 Jul 1;101(1):178-82.

¹² Amadori S et al. EORTC/GIMEMA Leukemia Groups. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukaemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. Blood. 2005 Jul 1;106(1):27-34

¹³ National Comprehensive Guidelines Network (NCCN). Myeloid Growth Factors clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2005 Jul;3(4):540-55. publication en ligne : <http://www.nccn.org>. Accessed 7 September 2005 .

¹⁴ Aapro MS & coll. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. 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. 2006; 42(15):2433-53.

¹⁵ Kamioner D, Recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires en oncologie, Oncologie. 2008 ; 10: 310-315.

¹⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology, V.1.2009. Publication en ligne : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf

¹⁷ 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.

- American Society of Clinical Oncology, ASCO¹⁷ en 2006.

La modification essentielle entre les recommandations antérieures ayant fondé l'avis précédent et celles de 2005-2006, porte sur le niveau du risque d'induction de neutropénie fébrile retenu comme seuil pour justifier l'administration d'un G-CSF en prophylaxie primaire lors d'une chimiothérapie cytotoxique : alors que les anciennes recommandations proposaient de traiter par G-CSF les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 40%, les nouvelles abaissent ce seuil à 20%, voire à 10% chez certains patients pour lesquels les facteurs de risque individuels le justifient (notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.
Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les 3 indications.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%