

Avis de la Commission

05 mai 2004

GRANOCYTE 13 (13,4 Millions U.I./1 ml), poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable
Boîte de 1

GRANOCYTE 34 (33,6 Millions UI/1 ml), poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable
Boîte de 1

CHUGAI PHARMA FRANCE

lénograstime

Liste I ; prescription initiale hospitalière 3 mois

Date de l'AMM : 06 décembre 1996

Agréé aux collectivités

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale dans l'indication : « 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 ».

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lénograstime

1.2. Originalité

Le lénograstime est un facteur de croissance leucocytaire.

1.3. Indications

Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.

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.

Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPC : Peripheral Blood Progenitor Cells).

1.4. Posologie

La dose recommandée de GRANOCYTE est de 150 microgrammes ($19,2 \cdot 10^6$ UI) par m^2 et par jour, dose d'efficacité équivalente à celle de 5 μg ($0,64 \cdot 10^6$ UI) par kg et par jour :

- dans la neutropénie induite par chimiothérapie pour la greffe de moelle osseuse,
- après chimiothérapies cytotoxiques établies,
- dans la mobilisation de PBPC après chimiothérapie

Pour la mobilisation de PBPC avec GRANOCYTE seul, la dose recommandée est de 10 μg ($1,28 \cdot 10^6$ UI) par kg et par jour.

Adultes :

Après une chimiothérapie cytotoxique établie, GRANOCYTE doit être utilisé quotidiennement à la dose recommandée de 150 μg ($19,2 \cdot 10^6$ UI) par m^2 et par jour en injection sous-cutanée débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie. L'administration quotidienne de GRANOCYTE doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.

Une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles peut apparaître dès les 2 premiers jours de traitement, toutefois le traitement ne doit pas être arrêté, car avec la poursuite du traitement le nadir survient plus tôt et la récupération plus rapidement.

Le traitement par GRANOCYTE doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie médicale et/ou en hématologie.

Patients âgés :

Les essais cliniques avec GRANOCYTE ont inclus un petit nombre de patients jusqu'à 70 ans. Des études spécifiques n'ayant pas été entreprises chez des patients plus âgés, des recommandations de doses spécifiques ne peuvent donc pas être faites pour ces types de patients.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE ont été établies chez des patients âgés de plus de 2 ans, au cours de greffes de moelle.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L	:	antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	immunomodulateurs
A	:	cytokines et immunomodulateurs
A	:	facteurs de croissance
10	:	lénograstime

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Chez l'adulte :

NEULASTA (pegfilgrastim)	(inscrit sécurité sociale + collectivités)
NEUPOGEN (filgrastim)	(agrée collectivités uniquement)

Chez l'enfant :

NEUPOGEN (filgrastim)	(agrée collectivités uniquement)
-----------------------	----------------------------------

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Seul NEULASTA est inscrit en ville

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cf paragraphe 2.2.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études versées au dossier sont présentées ci-dessous sous forme tabulée :

Nom de l'étude	Méthode-plan expérimental	Caractéristiques des patients - posologie
Etude d'efficacité comparative versus placebo ou groupe témoin chez l'adulte		
GCS 011 (BUI NB & coll)	Etude phase II, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie MAID	48 patients atteints de sarcome des tissus mous sous chimiothérapie MAID. Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j pendant 10 à 14 jours
GCS 004 (Chevallier B & coll)	Etude phase II, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie FEC	120 patientes atteintes de cancer du sein stade T4 sous chimiothérapie FEC. Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j de J6 à J15 sur 4 cycles de FEC
Gatzmeier U & coll	Etude phase III, randomisée, en ouvert, comparative versus placebo évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie CAV	280 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. Posologie : 150 ug/m ² /j de J4 à J13 sur 6 cycles de CAV
Thatcher N & coll	Etude randomisée, en ouvert, évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie ACE	402 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules. Posologie : 263ug /j de J4 à J14 sur 6 cycles ACE espacés de 2 semaines (3 semaines pour le groupe contrôle)
Kotake T & coll	Etude prospective comparant chez un même patient la neutropénie induite par un cycle MVAC sans lénograstime puis un cycle MVAC avec lénograstime	94 patients atteints de cancer urothélial. Posologie : 2 ug/Kg 1 fois/j de J5 à J18 ou jusqu'à PN > 10000x10 ⁹ /l
GCS 005 (Gisselbrecht C & coll)	Etude phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie LNH87	162 patients atteints de lymphome malin agressif. Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j de J6 à J13 sur 4 cycles LNH87
GHBA 260 (Smedmyr & coll)	Etude phase III, randomisée, en ouvert, comparative évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie d'induction pour le traitement des LAL/LAI	114 patients atteints de LAL*. Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j de J3 à J28 après la dernière injection d'anthracyclines
Hoiowiecki J & coll	Etude randomisée, en ouvert, évaluant la correction de la neutropénie induite par chimiothérapie d'induction et de consolidation pour le traitement des LAL/LAI	64 patients atteints de LAL/LAI**. Posologie : 150 ug/m ² /j de J2 à J6, J9 à J13, J16 à J20 et de J23 jusqu'à PN > 10 ⁹ /l
Etude d'efficacité comparative versus placebo ou groupe témoin chez l'enfant		
GHBA 269 (Gisselbrecht C & coll)	Etude phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo évaluant la correction de la neutropénie induite après greffe de moelle osseuse	315 patients dont 49 âgés ≤ 15 ans ayant subi une auto ou allogreffe Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j de J1 à J28 ou jusqu'à PN > 10 ⁹ /l
Michel G & coll	Etude randomisée, en ouvert, comparative évaluant la dose-intensité de la chimiothérapie R3 et COPDAM dans le traitement de la LAL chez des enfants traités ou non	67 patients enfants atteints de LAL avec au moins un facteur de mauvais pronostic Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j de J1 jusqu'à PN > 10 ⁹ /l après 6 cycles de

* Leucémie aiguë lymphoblastique

**Leucémie aiguë indifférenciée

	par Lénograstime	consolidation alternant R3 et COPDAM
Etude d'efficacité comparative versus filgrastim (NEUPOGEN)		
GCS 306 (Hoglund M & coll)	Etude phase I, randomisée, croisée, en simple aveugle, comparant le lénograstime au filgrastim dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques chez les volontaires sains	32 sujets sains Posologie : 10 ug/Kg 1 fois/j de J1 à J5 avec une pause de 4 semaines entre les 2 traitements
LRO 012 (Watts MJ & coll)	Etude phase I, randomisée, croisée, en double aveugle, comparant le lénograstime au filgrastim chez les volontaires sains	20 sujets sains Posologie : 5 ug/Kg 1 fois/j de J1 à J6 avec une pause de 4 semaines entre les 2 traitements
London medical School (Watts MJ & coll)	Etude prospective ouverte comparant le lénograstime au filgrastim avec comme critère la richesse du greffon après chimiothérapie puis autogreffe	101 patients atteints de lymphome non hodgkinien ou hodgkinien réfractaire posologie : filgrastim : 10 ug/Kg /J lénograstime : 263ug /j
Arriba F & coll	Etude randomisée, en simple aveugle, comparative versus filgrastim évaluant la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques après chimiothérapie dans le cancer du sein	30 patientes atteintes de cancer du sein posologie : filgrastim : 0.84 MU/Kg /J lénograstime : 0.82 MU/Kg /J jusqu'à obtention d'un greffon contenant 6×10^6 /kg cellules mononuclées

On ne dispose pas d'études comparatives au filgrastim (NEUPOGEN) ou au pegfilgrastim (NEULASTA) dans l'indication.

Pour les études comparatives versus placebo ou versus groupe témoin sans traitement comparateur, seules les études de phase II ou de phase III sont détaillées dans l'indication.

3.1. Efficacité

Etudes	Critères d'efficacité	Résultats dans le groupe lénograstime
GCS 011, phase II, 48 patients	Durée de la neutropénie grade 3 et grade 4 après le premier cycle de chimiothérapie MAID	Réduction de 5 jours de la durée médiane de la neutropénie de grade 3 et de grade 4 (p<0.001) Réduction de 5 jours de la durée médiane de récupération des neutrophiles $>10^9$ /L (p<0.001)
GCS 004, phase II, 120 patientes	Durée de la neutropénie grade 3 et grade 4 après les cycles de chimiothérapie FEC	Cycle 1 : Réduction de 5 jours de la durée médiane de la neutropénie de grade 3 et de 4 jours de la neutropénie de grade 4 (p<0.001) Cycle 4 : Réduction de 4 jours de la durée médiane de la neutropénie de grade 3 et de 3.5 jours de la neutropénie de grade 4 (p<0.001) Réduction de 7 jours de la durée médiane de récupération des neutrophiles $>10^9$ /L (p<0.001)
GCS 005, phase III, 162 patients	Durée de la neutropénie grade 3 et grade 4 après chacun des 4 cycles de chimiothérapie d'induction du protocole LNH 87	Réduction de 5 jours de la durée médiane de la neutropénie de grade 3 et de 2.5 jours de la neutropénie de grade 4 (p<0.001)

Gatzmeier U & coll, phase III, 280 patients	Critère principal : Taux de survie globale	La médiane de survie globale a été de 11.2 mois dans le groupe lénograstime versus 9.8 mois dans le groupe contrôle (NS).
	Critères secondaires : Survie sans événement Réponse tumorale (critère OMS)	La médiane de survie sans événement a été de 7.9 mois dans le groupe lénograstime versus 7.6 mois dans le groupe contrôle (NS). Il n'y a pas de différence significative concernant la réponse tumorale.
Thatcher N & coll, phase III, 402 patients	Critère principal : Taux de survie globale	Le taux de survie globale à 12 mois a été de 47% dans le groupe lénograstime versus 39% dans le groupe contrôle. Le taux de survie globale à 24 mois a été de 13% dans le groupe lénograstime versus 8% dans le groupe contrôle, Risque Relatif de 0.8 [0.65-0.99] (p = 0.04)
GHBA 260, phase III, 114 patients	Critères principaux : Durée de la neutropénie et de la neutropénie sévère après la chimiothérapie d'induction et durée moyenne pour atteindre le nadir	Réduction de 6.3 jours de la durée médiane de la neutropénie de grade 3 (p= 0.0003) et de 5.5 jours de la neutropénie de grade 4 (p= 0.0013) Durée moyenne dans le groupe lénograstime pour atteindre le nadir 8.5 versus 10.7 jours (p= 0.0013)
Hoiowiecki J & coll, 64 patients	Critères principaux : Durée de la neutropénie sévère, durée de récupération des neutrophiles, durée de récupération des plaquettes	Réduction de 10 jours de la durée médiane de la neutropénie de grade 4 (p<0.005), de 11 jours de la neutropénie de grade 3 (p<0.001) et de 7 jours de la neutropénie de grade 2 (p<0.001) Accélération de la récupération des neutrophiles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ De 7.5 jours pour PNN>10⁹/L (p<0.001) ▪ De 12 jours pour PNN>1.5x10⁹/L (p<0.001) Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour la durée de récupération des plaquettes

3.2. Effets indésirables

Etudes	Evénements indésirables
GCS 011, phase II, 48 patients	Evénements liés au traitement: myélémie (52% groupe lénograstime versus 27% dans le groupe placebo), douleur osseuse (15% groupe lénograstime versus 3% dans le groupe placebo), leucocytose (61% groupe lénograstime versus 0% dans le groupe placebo), réaction au site d'injection (10% groupe lénograstime versus 4% dans le groupe placebo)
GCS 004, phase II, 120 patientes	Evénements liés au traitement: myélémie (98% groupe lénograstime versus 27% dans le groupe placebo), douleur osseuse (49% groupe lénograstime versus 8% dans le groupe placebo), céphalées (23% groupe lénograstime versus 2% dans le groupe placebo), réaction au site d'injection (57% groupe lénograstime versus 17% dans le groupe placebo) Evénements graves liés au traitement: anémie (3% groupe lénograstime versus 1% dans le groupe placebo), thrombopénie (1% groupe lénograstime versus 0% dans le groupe placebo)
GCS 005, phase III, 162 patients	Evénements liés au traitement (les plus fréquents): myélémie, douleur osseuse, céphalées, leucocytose Evénements graves liés au traitement: fièvre, malaise, phlébite, thrombose, atteinte pulmonaire (7 cas versus 2 cas dans le groupe placebo)
Gatzmeier U & coll, phase III, 280 patients	Des effets indésirables ont été observés chez 67.6% patients dans le groupe lénograstime versus 71.5% dans le groupe contrôle, dont 14.8% (groupe contrôle) et 14.3% (groupe lénograstime) ont été considérés comme sévères. Il a été observé une plus grande incidence de douleur osseuse (12 cas versus 0) dans le groupe lénograstime mais une plus faible incidence d'anxiété (4 cas versus 10) et d'anorexie (5 cas versus 10).
Thatcher N & coll, phase III, 402 patients	Le nombre d'effets indésirables observés lors de l'étude a été comparable dans les deux groupes. Des effets indésirables attribués au lénograstime ont été observés chez 3 patients : une urticaire éruptive, une hypoglycémie asymptomatique et un malaise associé à des nausées, céphalées et un état de léthargie. Dans le groupe lénograstime, 82% des patients ont reçu une transfusion sanguine contre 69% dans le groupe contrôle. Il a été prescrit des antibiotiques IV chez 33% des patients du groupe lénograstime et 34% des patients du groupe contrôle.
Hoiowiecki J & coll, 64 patients	Absence d'effets indésirables attribués au traitement†
GHBA 260, phase III, 114 patients	Non documentés

3.3. Conclusion

Sur les 5 études contrôlées (lénograstime versus placebo ou lénograstime versus aucun traitement) dont le critère principal a été **la durée de la neutropénie et de la neutropénie sévère**, il a été observé une diminution de la durée médiane de la neutropénie de grade III de l'ordre de 6 jours (extrêmes 5 – 11 jours) et de grade IV de l'ordre de 5 jours (extrêmes 2,5 – 10 jours).

† Hoiowiecki J & coll. Leukemia & Lymphoma 2002 ; 43 : 315-25

Sur les 2 études contrôlées (lénograstime versus placebo ou lénograstime versus aucun traitement) dont le critère principal a été le **taux de survie globale**, seule l'étude Thatcher a montré une amélioration du taux de survie globale à 24 mois (13% pour le groupe lénograstime versus 8% dans le groupe témoin), avec un risque relatif (RR) de 0.8 [0.65-0.99] (p = 0.04) en faveur du groupe lénograstime.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés ont été : myélocémie, douleur osseuse, céphalées, leucocytose et réactions au site d'injection.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les neutropénies sévères induites par les chimiothérapies engagent le pronostic vital par leurs complications ;

Le lénograstime (GRANOCYTE) est un traitement à visée prophylactique et curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par GRANOCYTE 13 et GRANOCYTE 34 est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'administration des facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE à des patients atteints de cancer, a constitué au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur.

A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE, ont toujours une place importante dans la réduction des neutropénies sévères induites par les chimiothérapies, et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.

Il y a lieu de signaler que, contrairement à NEULASTA, GRANOCYTE peut être utilisé chez l'enfant comme NEUPOGEN. Par ailleurs, GRANOCYTE comme NEUPOGEN doit être injecté tous les jours, contrairement à NEULASTA qui est administré en injection unique par cure.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Prophylaxie primaire

Extrait des « Standards, Options et Recommandations » (SOR 16/08/1999) de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoï étique en cancérologie.

« Hors essai thérapeutique, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoï étique en prophylaxie primaire est recommandée dans les situations cliniques où une réduction significative de l'incidence des neutropénies fébriles a été rapportée dans des essais randomisés : protocole CAE (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide) dans les cancers du poumon à petites cellules, protocole A/NCVBP (doxorubicine ou mitoxantrone, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone), protocole VAPEC-B (vincristine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone), protocole VNCOP-B (étoposide, cyclophosphamide, mitoxantrone, bléomycine, prednisone, vincristine) et protocole COP-BLAM (vincristine, bléomycine, procarbazine, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone) dans les lymphomes non hodgkiniens, protocole CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) chez les patients HIV, protocole MAID (mesna, doxorubicine, ifosfamide) dans les sarcomes.

Dans les autres situations, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoï étique n'est pas recommandée en prophylaxie primaire, en particulier pour les chimiothérapies ayant une faible incidence de neutropénie fébrile (FAC (fluoro-uracile, doxorubicine, cyclophosphamide), FEC (fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide), CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluoro-uracile), FUFOL, CHOP chez les patients non-HIV, etc.).

En dehors de ces cas, il peut être justifié de prescrire des facteurs de croissance hématopoï étique dans les rares cas où le risque de complications infectieuses graves est augmenté. Ces situations qui doivent demeurer exceptionnelles sont à discuter au cours d'une réunion multidisciplinaire. »

Par ailleurs, le docétaxel, dont l'utilisation est croissante dans le traitement du cancer du sein, est aussi susceptible d'entraîner des neutropénies sévères.

4.3.2. Prophylaxie secondaire

« L'utilisation des facteurs de croissance hématopoï étique en prophylaxie secondaire est recommandée en limitant l'indication aux patients pour lesquels une réduction de la dose-intensité est préjudiciable à la survie et chez lesquels la cure précédente a entraîné une neutropénie fébrile. Les doses recommandées sont celles utilisées en prophylaxie primaire. » (SOR 16/08/1999)

4.3.3. Utilisation curative

L'utilisation curative des facteurs de croissance doit se limiter aux patients ayant une neutropénie fébrile et des signes de gravité majeurs telles qu'une infection tissulaire ou une infection fongique. Les doses recommandées sont celles utilisées en prophylaxie primaire.

NB : Une réactualisation des recommandations publiée par l'ASCO (American Society of Oncology) en 2000, recommande l'administration du G-CSF au cours du

1^{er} cycle chez les patients traités par chimiothérapie connue pour entraîner un taux de neutropénie fébrile supérieur ou égal à 40%.

4.4. Population cible

La population cible est constituée de l'ensemble des patients recevant une chimiothérapie connue pour être associée à une incidence significative des neutropénies sévères.

En Prophylaxie primaire

- Cancers broncho-pulmonaires à petites cellules :

Selon le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003, l'incidence du cancer bronchique en France en 2000 était d'environ 27 800 cas ;

Le carcinome à petite cellule représente 20% des cancers broncho-pulmonaires.

Sur la base des données Louis Harris 1999, le protocole CAE serait utilisé dans près de 7% des cas dans cette pathologie.

Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire fondée sur les SOR de la FNCLCC serait de l'ordre de 400 patients.

- Lymphome non hodgkinien :

Selon le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003, l'incidence du lymphome non hodgkinien était d'environ 9 900 cas en France en 2000. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la population cible en prophylaxie primaire fondée sur les SOR dans cette indication.

- Sarcomes :

En l'absence de données épidémiologiques françaises sur les sarcomes, leur incidence est calculée à partir de l'estimation de la Ligue Suisse contre le cancer qui est de 3 cas /100 000.

Sur ces bases le nombre de cas incidents serait de l'ordre de 1 800 patients.

- Cancer du sein :

L'incidence du cancer du sein en France est de 42 000 cas ;

Le docétaxel engendre une neutropénie fébrile dans près de 38 % des cas ;

Sur la base des données Louis Harris 1999, le docétaxel (TAXOTERE) est utilisé dans près de 12 % des cas dans cette pathologie (le docétaxel ayant maintenant une utilisation en 1^{ère} ligne, ce pourcentage doit être plus élevé).

Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire serait de l'ordre de 5 040 patientes.

Au total, le nombre de patients relevant de la prescription de facteurs de croissance leucocytaire en prophylaxie primaire dans le cadre de la chimiothérapie serait de l'ordre de 17 000.

Prophylaxie secondaire et utilisation curative

Compte tenu de la faiblesse des données épidémiologiques, il est impossible d'estimer la proportion de patients susceptible de recevoir GRANOCYTE dans ces indications. Par ailleurs, il existe vraisemblablement des recouvrements significatifs avec la population susceptible de recevoir GRANOCYTE en prophylaxie primaire.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « **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** ».

Les autres indications ne relèvent pas d'une utilisation extra-hospitalière du produit.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%