



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2005

NEUPOGEN 30 MU (0,3 mg/ ml), solution injectable en flacon
1 flacon(s) en verre de 1 ml : 349 810-1

NEUPOGEN 30 MU (0,3 mg/ ml), solution injectable en flacon
5 flacon(s) en verre de 1 ml : 349 811-8

NEUPOGEN 30 MU (0,6 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie
1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml : 353 953-8

NEUPOGEN 30 MU (0,6 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie
5 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml : 353 954-4

NEUPOGEN 48 MU (0,3mg/ml), solution injectable en flacon
1 flacon(s) en verre de 1,6 ml : 349 814-7

NEUPOGEN 48 MU (0,3mg/ml), solution injectable en flacon
5 flacon(s) en verre de 1,6 ml : 349 815-3

NEUPOGEN 48 MU (0,96 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie
1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml : 353 951-5

NEUPOGEN 48 MU (0,96 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie
5 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml : 353 952-1

Laboratoire AMGEN EUROPE BV

filgrastim

Liste I

Date de l'AMM : 15/07/1991 - Rectificatifs : 24/01/2000 - 24/12/2001 - 11/03/1994 - 10/03/1995 - 02/10/1996 - 15/06/1998

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les deux extensions d'indication suivantes :

- mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe (AMM : 24/12/2001)
- traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $1 \times 10^9/l$) 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 (AMM : 24/01/2000).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

filgrastim

1.2. Indications

NEUPOGEN est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et 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 de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

L'administration au long cours de NEUPOGEN est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

NEUPOGEN est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

NEUPOGEN est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $1 \times 10^9/l$) 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.

1.3. Posologie

Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices

La dose recommandée de NEUPOGEN pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 10 μg (1 MU)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours. Les cytophères doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4×10^6 cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur.

L'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Chez les patients infectés par le virus VIH

Correction de la neutropénie

La dose initiale recommandée de NEUPOGEN est de 1 µg (0,1 MU)/kg/jour à administrer de façon quotidienne par voie sous-cutanée ; elle peut être augmentée par paliers jusqu'à 4 µg (0,4 MU)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN > $2 \times 10^9/l$). Lors des essais cliniques, plus de 90% des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours. Chez un nombre restreint de patients (moins de 10%), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 10 µg (1 MU)/kg/jour pour corriger la neutropénie.

Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles

Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace, pour maintenir le taux de polynucléaires neutrophiles doit être recherchée. Ajustement des doses : il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, une injection sous-cutanée de 300 µg (30 MU)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à $2 \times 10^9/l$. Lors des essais cliniques, des doses de 300 µg (30 MU)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN > $2 \times 10^9/l$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN > $2 \times 10^9/l$.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L03 : IMMUNOSTIMULANTS
L03A : CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS
L03AA : FACTEURS DE CROISSANCE
L03AA02 : Filgrastim

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- Dans l'indication « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe » :

lénograstime (GRANOCYTE 13 et 34) poudre et solvant ou en seringue préremplie pour solution injectable ou pour perfusion (inscrit sur liste Collectivités)

- Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé » :

Aucun

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

A/ Dans l'indication « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe »

Sept études ont été versées au dossier dont 5 de phase I, une étude de phase II et une étude de phase II/III.

Seules les études de phase II (étude 9108) ou de phase III (étude 910136) sont détaillées dans l'indication.

Etude 9108 (Grigg AP, Roberts AW, Raunow H et al. Blood, 1995 ; 86 :4437-45)

Etude de recherche de dose dans le cadre d'une mobilisation par filgrastim des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique chez des volontaires sains.

Trois doses de filgrastim ont été testées : 3 (n=10) ou 5 (n=5) ou 10 µg/kg/jour (n=15).

Les résultats de cette étude ont permis de retenir la posologie de 10 µg/kg/jour pendant 5 jours avec une leucophérèse à partir du 6ème jour dans cette indication.

Etude 910136

Etude de phase II/III ayant eu pour objectif de comparer la transplantation de cellules souches progénitrices du sang périphérique avec mobilisation par filgrastim à la transplantation de moelle osseuse allogénique. Cette étude a été réalisée en 3 étapes.

Partie 1 (Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D et al. Bone Marrow Transplantation, 1998. 21: 995-1003)

Etude ouverte, randomisée chez 70 patients atteints d'une hémopathie maligne, candidats à une greffe allogénique soit de moelle osseuse soit de cellules souches progénitrices.

L'objectif de la première partie de l'étude était l'évaluation de la faisabilité d'une transplantation allogénique CSP en tant qu'alternative à la transplantation de moelle osseuse.

Les critères principaux d'efficacité ont été, pour le donneur, l'incidence et la gravité des événements indésirables et pour le receveur l'incidence et la sévérité de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHD graft-versus-host disease).

Résultats :

34 patients ont reçu une greffe de moelle osseuse et 36 une greffe de CSP.

Chez les donneurs CSP, 61% des patients ont eu un événement indésirable de sévérité variable contre 47% dans le groupe de donneurs de moelle osseuse.

Les événements indésirables les plus souvent rapportés dans les deux groupes ont été des symptômes musculo-squelettiques faibles à modérés, des céphalées et une augmentation modérée des LDH, gammaGT ou SGOT.

Chez les receveurs, l'incidence de GvDH entre les deux traitements a été similaire : 54% des receveurs transplantés par CSP ont développé une GvHD de grade II ou plus, comparés à 48% des receveurs transplantés par moelle osseuse (valeur de p non disponible).

Le temps de rétablissement hématopoïétique a été similaire entre le groupe ayant reçu une transplantation par des CSP et ceux greffés par une moelle allogénique : 14 jours contre 15 jours pour un nombre de neutrophiles au dessus de $0,5 \times 10^9/L$ et 15 jours contre 19 jours pour un nombre de plaquettes au-delà de $20 \times 10^9/L$.

Le nombre de culots plaquettaires transfusés a été de 12 dans le groupe CSP et de 10 dans le groupe moelle osseuse.

Partie 2

La deuxième partie de cette étude a porté uniquement sur les donneurs CSP.

70 donneurs CSP supplémentaires ont été observés. Les données de ces sujets ont été poolées pour l'analyse avec celles des 36 donneurs CSP de la première étude.

Le critère principal d'efficacité reste l'incidence et la sévérité des événements indésirables.

Le nombre des cellules $CD34^+$ du produit de la cytophérèse est suffisant pour réaliser une transplantation, avec plus de 80% des donneurs atteignant la cible fixée à $4 \times 10^6/kg$.

Partie 3

La troisième phase de l'étude, réalisée sur 350 couples donneur/receveur, avait pour objectif de comparer l'incidence et la sévérité de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHD) entre la stratégie de traitement par transplantation CSP allogéniques et celle par transplantation de moelle osseuse allogénique.

Les critères principaux d'évaluation ont été le grade maximum de GvHD aiguë chez le receveur et l'incidence et la sévérité des événements indésirables chez le donneur.

L'incidence de GvHD aiguë de grade ≥ 2 a été de 52% chez les receveurs CSP et de 39% chez les receveurs de moelle osseuse (OR=1,74 ; IC_{95%} : 1,12 – 2,69). Le grade 4 a été observé chez 15% des receveurs CSP et chez 8% des receveurs de moelle.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la mortalité liée au GvHD ou à la survie en général.

Le groupe de donneurs CSP a eu moins de jours de restriction d'activité (médiane du nombre de jour : 2 versus 6 pour les donneurs de moelle osseuse) et la période passée à l'hôpital a été plus courte (médiane : 0 versus 2 jours).

Le nombre médian de cellules $CD34^+$ dans le produit de cytophérèse a été plus élevé que dans le prélèvement de moelle : $5,8 \times 10^6/kg$ contre $2,7 \times 10^6/kg$.

81% des donneurs CSP ont eu un nombre de $CD34^+ \geq 4 \times 10^6/kg$ contre 34 % dans le groupe des donneurs de moelle.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les receveurs CSP ont été ceux connus pour le filgrastim.

B/ Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé »

Quatre études ont été versées au dossier :

- étude G-CSF 8808 ;
- étude G-13123
- étude G-CSF 92105 ;
- étude G-CSF 930101 ;

Etude G-CSF 8808 :

Etude de phase I/II non comparative, ayant évalué la tolérance et l'activité biologique du filgrastim, du rhu-EPO et de l'AZT avec des schémas d'administration précédente ou concomitante chez des patients atteints de SIDA ou de syndrome associé au SIDA. Les critères principaux étaient l'augmentation moyenne du nombre de polynucléaires neutrophiles (pour le filgrastim) et l'augmentation moyenne de la valeur de l'hémoglobine (pour le rhu-EPO). La tolérance aux traitements était également un critère d'évaluation. Du fait de l'administration concomitante des 3 médicaments, il n'a pas été possible d'isoler l'impact sur la neutropénie relatif à l'administration du filgrastim. Les résultats de cette étude ne seront donc pas développés.

Etude G-13123 :

Etude (non publiée) de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité du filgrastim chez des patients atteints du SIDA et présentant une neutropénie sévère.

La durée de l'étude a été de 3 ans.

L'administration du filgrastim a été faite selon 2 périodes :

- période 1 : 300 µg/jour, au maximum pendant 2 semaines ;
- période 2 : 300 µg au moins une fois par semaine avec la possibilité d'augmenter la fréquence d'injection afin de maintenir le nombre de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$ et $< 5,0 \times 10^9/L$.
Durée maximale de la période 12 semaines ;

Critère principal : augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN).

Résultats :

92 patients ont été inclus (81 hommes, 11 femmes), dont l'âge moyen était de 37 ans.

Après la période 1, il a été observé une correction de la neutropénie ($PNN \geq 2,0 \times 10^9/L$) chez 76 des 77 patients évaluable. Le délai moyen nécessaire pour observer la correction de la neutropénie a été de 2 jours. La posologie moyenne nécessaire à cette correction a été de 580 µg/semaine. Les neutropénies dont le nombre de PNN était $\leq 0,5 \times 10^9/L$ ont nécessité une posologie de filgrastim plus élevée que celles dont le taux de PNN était compris entre 0,5 et $1 \times 10^9/L$ (941 µg/semaine versus 453 µg/semaine).

Au cours de la période 2, 43 patients ont maintenu le nombre de leur PNN dans la fourchette attendue (posologie moyenne du filgrastim : 806 µg/semaine).

82 % des patients ont eu des effets indésirables. Parmi les principaux effets observés : les troubles gastro-intestinaux (30 %), les troubles du système respiratoire (26%), et les troubles du système nerveux central et périphérique (24%). Ces effets ont été considérés comme non liés au traitement par filgrastim.

Etude G-CSF 930101¹ (juillet 1993-août 1995)

Etude ouverte randomisée ayant comparé le filgrastim (administré de façon quotidienne ou intermittente) à l'absence de traitement chez 258 patients infectés par le VIH à un stade avancé (nombre de CD4+ inférieur à $200 \times 10^6/L$). L'objectif de l'étude était l'évaluation de l'effet du filgrastim sur l'incidence des neutropénies sévères et sur la prévention de la morbidité infectieuse.

Le critère principal était un critère composite associant la survenue d'une neutropénie sévère confirmée par 2 dosages successifs à 24 heures d'écart dans le délai des 7 jours, le nombre de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ et la survenue d'un décès durant les 24 semaines que dure l'étude.

Les critères secondaires incluaient l'incidence des infections (bactériennes et fongiques), l'incidence des infections sévères, le nombre de jours d'hospitalisation, le nombre de jours d'hospitalisation liée aux infections bactériennes, le recours à un traitement myélosuppressif ou à une antibiothérapie et le profil de tolérance.

Résultats :

Filgrastim a été administré quotidiennement à la dose initiale de $1\mu g/kg/jour$ chez 83 patients et de façon intermittente à raison de $300 \mu g/jour$, 1 à 3 fois par semaine chez 89 patients. Le groupe témoin comptait 86 patients.

Il a été observé une réduction significative des épisodes de neutropénie sévère ou du nombre de décès (critère principal) chez les patients à posologie quotidienne (12,8%, $p < 0,002$) et à posologie intermittente (8,2% $p < 0,0001$) par rapport au groupe témoin (34,1%). Néanmoins, comme il s'agit d'un critère composite, il est utile de noter que l'avantage du traitement par filgrastim tient à la rareté de la survenue d'une neutropénie sévère (1 ou 2 cas) chez les patients traités, contre 19 chez les patients ne recevant pas de filgrastim. En effet, le taux de mortalité a été pratiquement le même dans les trois groupes, environ 10% (9 décès dans le groupe à posologie quotidienne, 6 dans le groupe à posologie intermittente et 10 dans le groupe témoin).

Par rapport au groupe témoin, il a été observé sous filgrastim, une réduction de 31% de l'incidence de survenue des infections bactériennes ($p = 0,07$) et de 54% de celle des infections bactériennes sévères ($p = 0,005$).

Les effets les plus graves ont été l'anémie et la thrombopénie; une thrombopénie sévère a été deux fois plus fréquente chez les 172 patients traités par filgrastim (12 cas, soit 7%) que chez les patients du groupe témoin (3 cas, soit 3.5%). Le risque de voir augmenter la virémie par le filgrastim n'a pas été confirmé.

¹ Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, Rachlis A, Wong RJ, Mallon KP, Rich WJ, Jacobson MA and the G-CSF 930101 Study Group. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection : results of a randomised, multicenter, controlled trial. AIDS. 1998;12:65-74.

Etude G-CSF 92105² (septembre 1992-août 1994):

Etude non contrôlée ayant évalué l'effet du filgrastim sur la neutropénie et l'utilisation de médicaments myélosuppressifs dans l'infection à VIH.

Objectifs de l'étude : évaluer l'efficacité et la tolérance de filgrastim pour corriger la neutropénie et déterminer les conséquences de cet effet sur l'utilisation de médicaments myélosuppressifs chez les patients ayant une infection par le VIH.

Critères d'inclusion : patients âgés de 18 à 70 ans ayant une infection au VIH et une neutropénie persistante définie comme un nombre de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$ à trois reprises dans une période de deux semaines quelle qu'en soit la cause exceptées la chimiothérapie et la radiothérapie anti-cancéreuses.

Critères d'évaluation : non spécifiés

Traitement à l'étude : les patients ont reçu initialement pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 jours du filgrastim, à la dose de $1 \mu g/kg/j$, avec une augmentation possible par paliers aux doses de 2,5 et $10 \mu g/kg/j$ si un nombre de neutrophiles supérieur ou égal à $2.0 \times 10^9/l$ n'était pas atteint. Les patients ayant complété la phase initiale de 28 jours pouvaient recevoir un traitement de maintenance, par filgrastim $300 \mu g$, 1 à 7 jours par semaine.

Analyse statistique : analyse descriptive. Pas d'hypothèse statistique. Les patients analysés ont été ceux qui ont reçu au moins une dose de filgrastim sauf ceux ayant des données manquantes.

Résultats :

200 patients ont été inclus entre septembre 1992 et août 1994 dans 16 centres répartis dans 5 pays. Les étiologies des neutropénies ont été : infection à VIH (73%), médicaments (57%), infections opportunistes et affections malignes (18%).

171 patients ont complété la phase initiale de 28 jours et 167 d'entre eux ont accédé à la phase de maintenance.

Efficacité :

- Correction de la neutropénie : elle a été observée pendant la phase initiale chez 195 patients (98%).

3 patients n'ont pas répondu à la dose de $10 \mu g/kg/j$ et deux sont décédés avant la correction de leur neutropénie. Le temps médian pour la correction de la neutropénie a été de 2 jours (de 1 à 16) et cette correction a été observée dans les deux jours chez 60% des patients.

- Maintenance de la correction de la neutropénie : après la correction de la neutropénie, son maintien fut observé durant la phase initiale de l'étude (dose médiane $1 \mu g/kg/j$) et la phase de maintenance (dose médiane : $3 \times 300 \mu g$ /semaine).

- Médicaments myélosuppressifs : gancyclovir, zidovudine, cotrimoxazole, et pyrimetadine ont été considérés par les investigateurs comme les médicaments les plus en cause dans la neutropénie. Le filgrastim a permis de corriger la neutropénie de tous les patients ayant pris ces quatre médicaments et a permis d'augmenter ou de maintenir les doses chez 80% des patients ayant reçu au moins un de ces 4 médicaments.

² Hermans P, Rozenbaum W, Jou A, Castelli F, Borleffs J, Gray S, Ward N, Gori A, De Bona A, Ferré C, Loncà M, Lang JM, Ammassari A, Clumeck N and the G-CSF 92105 Study Group. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. AIDS. 1996;10:1627-1633.

- Marqueurs immunologiques : chez les 97 patients dont les données étaient disponibles, le taux de lymphocytes a augmenté d'environ 30% (de la valeur avant l'étude jusqu'au jour 58). Cependant, aucune modification dans le ratio CD4/CD8 n'a été observée.

Tolérance

Les douleurs musculaires et osseuses ont été le seul événement considéré comme imputable au filgrastim par les investigateurs. 12% d'incidence de douleurs musculaires et osseuses légère à modérée ont été observées.

16 patients sont décédés pendant l'étude, dans la majorité des cas du fait de la progression de leur maladie.

3.2. Conclusion

L'évaluation de l'intérêt de filgrastim dans l'indication mobilisation de CSP en vue d'une allogreffe repose sur une étude menée sur trois périodes ayant évalué deux stratégies thérapeutiques de greffe allogénique soit par cellules souches progénitrices suite à une mobilisation par filgrastim chez le donneur, soit par moelle osseuse. Lors de la première période de l'étude (n=70), le nombre médian de cellules CD34⁺ dans le produit de cytophérèse a été plus élevé que dans le prélèvement de moelle : $5,8 \times 10^6/\text{kg}$ contre $2,7 \times 10^6/\text{kg}$.

Lors de la troisième période (n=350 couples donneur /receveur), l'incidence de GvHD aiguë de grade ≥ 2 a été de 52% chez les receveurs CSP et de 39% chez les receveurs de moelle osseuse (RR=1,74 ; IC_{95%} : 1.12, 2.69). Le grade 4 a été observé chez 15% des receveurs CSP et chez 8% des receveurs de moelle.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité liée au GvHD ou à la survie en général.

L'évaluation de l'intérêt du filgrastim dans l'indication traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé repose sur une étude ouverte randomisée ayant comparé le filgrastim (administré de façon quotidienne ou intermittente) à l'absence de traitement chez 258 patients infectés par le VIH à un stade avancé (nombre de CD4⁺ inférieur à $200 \times 10^6/\text{L}$). Une réduction significative des épisodes de neutropénie sévère ou du nombre de décès (critère principal composite) a été observé chez les patients à posologie quotidienne (12,8%, $p < 0,002$) et à posologie intermittente (8,2% $p < 0,0001$) par rapport au groupe témoin (34,1%). Néanmoins, comme il s'agit d'un critère composite, il est utile de noter que l'avantage du traitement par filgrastim tient à la rareté de la survenue d'une neutropénie sévère (1 ou 2 cas) chez les patients traités, contre 19 chez les patients ne recevant pas de filgrastim. En effet, le taux de mortalité a été pratiquement le même dans les trois groupes, environ 10% (9 décès dans le groupe à posologie quotidienne, 6 dans le groupe à posologie intermittente et 10 dans le groupe témoin).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans l'indication « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe »

La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une allogreffe concerne des donneurs sains. Cependant, les pathologies évoquées chez les receveurs sont des affections graves qui engagent le pronostic vital ;

Le filgrastim (NEUPOGEN) est un traitement qui vise à mobiliser un nombre suffisant de CSP en vue d'une allogreffe ;

Impact de Santé Public Attendu

Le fardeau de santé publique induit par la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe est faible.

Il est attendu un impact sur l'organisation des soins grâce à une réduction des hospitalisations du donneur et une simplification de la technique d'allogreffe . De plus, cette simplification devrait faciliter le recours à une stratégie thérapeutique (allogreffe de CSP) ayant un intérêt de santé publique. Cette spécialité apporte donc une réponse à un besoin de santé publique.

Toutefois, compte tenu des données disponibles, l'impact populationnel attendu de cette spécialité en termes de morbi-mortalité ne peut être que faible.

En conséquence, dans cette indication, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité NEUPOGEN.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il existe une alternative médicamenteuse ;

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé »

Les neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé peuvent engager le pronostic vital par leurs complications ;

Le filgrastim (NEUPOGEN) est un traitement à visée curative ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le fardeau de santé publique induit par les neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé est faible (moins de 50 patients concernés).

Compte tenu de la prise en charge actuelle de ces patients, le besoin thérapeutique est globalement couvert.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact populationnel en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité.

En conséquence, dans cette indication, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité NEUPOGEN.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans cette indication ;

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe », NEUPOGEN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique.

Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé », NEUPOGEN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé »

Depuis 1996-97, les multithérapies antirétrovirales ont considérablement modifié le statut hématologique des patients, avec une réduction de la fréquence des anémies, des neutropénies et des thrombopénies. En parallèle, a été observé une diminution du risque d'épisodes infectieux bactériens et fongiques (Tombarello, JAIDS 2000 ; 23 :145-51).

Le problème des neutropénies et de leurs conséquences infectieuses éventuelles ne se pose donc plus dans les mêmes termes qu'avant 1997, avec une réduction de l'utilisation potentielle des facteurs de croissance hématopoïétique dont le G-CSF.

Le filgrastim a montré une efficacité dans les neutropénies observées chez les patients à un stade avancé de l'infection à VIH avant l'ère des multithérapies, sans toxicité supplémentaire, le point important étant que celles-ci survenaient dans un contexte d'associations de molécules antivirales et antibiotiques hématotoxiques.

La problématique actuelle est très différente, avec une diminution de l'incidence de neutropénies sévères et durables, y compris chez les patients avancés, sauf peut-être chez les rares patients en multi-échec d'antirétroviraux (<1-5% des patients traités selon les experts).

Dans l'indication « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe »

Les patients greffés en cellules souches périphériques (CSP) ont une récupération hématologique plus rapide que ceux qui ont reçu une greffe de moelle osseuse (MO) (récupération des polynucléaires et surtout des plaquettes), sans doute parce que le prélèvement périphérique (après stimulation) est plus riche en cellules souches que le prélèvement médullaire. Avec ces deux sources de greffon, le pourcentage de prise de greffe est identique tant en ce qui concerne les polynucléaires que les plaquettes. Les taux d'incidence de réactions du greffon contre l'hôte (GVH) entre les deux stratégies sont pratiquement identiques pour la GVH aiguë, plus élevé pour la GVH chronique chez les patients greffés avec des CSP après un suivi de 3 ans³. Les taux de survie sont approximativement les mêmes.

Il est clair que la cytophérèse après stimulation par les facteurs de croissance leucocytaire (NEUPOGEN, GRANOCYTE) est une procédure plus simple à mettre en œuvre que le prélèvement de moelle osseuse : elle peut être réalisée en ambulatoire, elle est faite à distance de la réinfusion, elle ne nécessite pas d'anesthésie générale, elle permet une récupération plus rapide d'un nombre de plaquettes suffisant, l'avantage étant plus réduit

³ Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, et al. Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. Haematologica 2005;90:643-648

pour la récupération leucocytaire. Au total les soins adjuvants sont moins importants avec les CSP qu'avec la MO pour un résultat identique.

4.4. Population cible

Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé »

L'Institut de Veille Sanitaire a recensé 26 100 cas de personnes vivantes ayant développé un SIDA au 30 juin 2003 (dont 934 cas incidents).

Les nouvelles stratégies thérapeutiques sont beaucoup moins neutropéniantes qu'elles ne l'étaient auparavant. Un article publié en 1996 par Hermans et al.⁴, faisant référence à des études de 1994, rapportait que 35 à 75% des patients ayant le SIDA avaient une neutropénie tout grade confondu. Néanmoins, des études récentes tendent à montrer que cette incidence a beaucoup diminué du fait des nouvelles thérapeutiques. Ainsi, dans une étude espagnole, seulement 36 épisodes de neutropénies sévères ont été dénombrés sur une période de 6 ans⁵. De même, une étude française publiée en 2005⁶ indique que la neutropénie sévère chez les patients atteints du HIV est inhabituelle.

Au total, la population cible de NEUPOGEN dans cette extension d'indication est très faible, difficilement chiffrable, inférieure à 50 patients (avis d'experts).

Dans l'indication « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe »

Entre 1999 et 2004, le nombre d'allogreffes a augmenté, passant de 782 à 982, mais surtout la proportion de CSP par rapport à la moelle osseuse a fortement augmenté, les CSP dépassant les moelles osseuses pour la première fois en 2004⁷. En ne tenant pas compte des prélèvements sur sang de cordon, la proportion d'allogreffe réalisée avec des CSP est passée de 20% en 1999 à 51% en 2004.

En considérant que le nombre d'allogreffes de CSP est égal au nombre de greffés, La population cible du NEUPOGEN dans son extension d'indication correspond à environ 500 cas par an.

⁴ Hermans P., Rozenbaum W., Jou A. et al. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. AIDS 1996, vol 10 N°10 : 1627-1633.

⁵ Von Wichmann MA, Camino X, Txoperena G, Arrizabalaga J, Rodriguez-Arondo F, Iribarren JA. Administration of granulocyte colony-stimulating factor in patients infected with human immunodeficiency virus and prolonged neutropenia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001 Jan;19(1):19-23.

⁶ Colson P, Foucault C, Mokhtari M, Tamalet C. Severe transient neutropenia associated with acute human immunodeficiency virus type 1 infection. Eur J Intern Med. 2005 Apr;16 (2) : 120-2.

⁷ Agence de la biomédecine. Rapport d'activité de l'Etablissement Français des greffes. 2004. Bilan des activités de prélèvements et de greffes en France. Pp 155 sq. http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2004/pdf/rapp_synt.pdf (consulté le 17/11/2005).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans ces deux extensions d'indication.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%