



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

Prescription initiale hospitalière de 3 mois

Date de l'AMM : 15/07/1991

Rectificatifs de l'AMM : 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 (suite à la sortie de réserve hospitalière) dans le cadre :

- des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne
- de la mobilisation des cellules souches chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle ou dans le cadre de la mobilisation des cellules souches progénitrices en vue de réinjection
- des neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes

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 $< 0,5 \times 10^9/l$ 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

Cf RCP

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

- pegfilgrastim (NEULASTA).

NEULASTA[®] est inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics pour l'indication « 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) ». (JO du 30 juillet 2003)

- lénograstim (GRANOCYTE).

GRANOCYTE 13 et GRANOCYTE 34 sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Seule l'indication « Réduction d la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours de chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles » est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. (JO du 25 août 2004)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

1/ Neutropénie liée à une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques)

a/ En post-chimiothérapie dans les tumeurs solides

Treize études ont été présentées dans le dossier :

- Dix études de phase I ou II (Etude G-CSF 8700, G-CSF 8702, G-CSF 8707, G-CSF 8715, G-CSF 8803, G-CSF 8701, G-CSF 8703, G-CSF 8711, G-CSF 8706, G-CSF 8719) ;
- Trois études de phase III (8801, 8816, étude américaine de Crawford) ;

Seules les résultats des études de phase III sont résumés ci-après :

1. Etude 8801 phase III (mars 1988 à avril 1989) ayant conclu à une réduction significative des épisodes de neutropénies sévères, cependant les résultats quantitatifs ne sont pas précisés dans les données tabulées de l'étude.
2. Etude 8816 (étude européenne¹) randomisée, en double aveugle, contre placebo chez 130 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules. L'incidence cumulée de la neutropénie au cours des 6 cycles a été de 53 % dans le groupe placebo contre 20 % dans le groupe traité par filgrastim.
3. Etude (américaine²) randomisée, en double aveugle, contre placebo, chez 211 patients recevant une chimiothérapie pour un cancer du poumon à petites cellules. L'incidence cumulée de la neutropénie au cours des 6 cycles a été de 77 % dans le groupe placebo contre 40 % dans le groupe traité par filgrastim ($p < 0,001$). La durée moyenne d'une neutropénie de grade IV a été de 6 jours dans le groupe placebo contre 3 jours dans le groupe filgrastim ($p < 0,01$).

b/ En post-chimiothérapie dans les hémopathies malignes (leucémie myéloïde aiguë et lymphome)

Leucémie aiguë myéloïde :

Les données des études concernant l'utilisation du filgrastim sont résumées dans le tableau ci-après :

¹ Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. European Journal of Cancer Part A: General Topics, 29. 3 : 319-324, 1993.

² Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 325. 3 : 164-170, 1991.

Etudes cliniques portant sur l'utilisation du filgrastim dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Nom de l'étude	Méthode plan-expérimental	Caractéristiques des patients - posologie	Critères d'efficacité	Résultats d'efficacité	Tolérance
Harousseau et al³. Journal of Clinical Oncology, 2000, 18 (4) : 780-787	Etude randomisée, ouverte évaluant l'intérêt de filgrastim administré seulement au cours de 2 cycles de chimiothérapie intensive de consolidation chez des patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée	194 patients en rémission complète après traitement d'induction, ont été randomisés pour soit recevoir du G-CSF (100 patients) soit être dans le groupe contrôle (94). Age des patients 15-60 ans Dose quotidienne : 5µg/kg	- Durée de la neutropénie (neutropénie : $PNN < 0,5 \times 10^9/l$) - Critères secondaires : incidence de la septicémie, décès toxique, durée de l'antibiothérapie, durée d'hospitalisation	Réduction significative sous filgrastim de la durée -de la neutropénie dès la cure 1, et après la cure 2 ($p < 0,001$) -d'hospitalisation -de l'antibiothérapie et du traitement antifongique	L'administration de filgrastim n'a pas impacté sur le taux de décès toxiques, la survie à 2 ans sans maladie et la survie globale
Etude G-CSF 91134 Heil G. et al. Blood 1997;90(12) :4710-18	Etude de phase III, randomisée en double-aveugle, versus placebo chez 521 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë traités par chimiothérapie d'induction puis de consolidation et recevant du filgrastim	259 patients sous filgrastim et 262 patients sous placebo Les patients étaient âgés de plus de 16 ans. La dose quotidienne a été de 5µg/kg/jour en SC	Durée de la neutropénie (jusqu'à obtention d'un taux de $PNN \geq 1.0 \times 10^9/l$ pendant 3 jours consécutifs), incidence et durée de la fièvre, durée d'hospitalisation, durée de mise sous antibiothérapie IV	Réduction significative sous filgrastim de la durée : - de la neutropénie - de la fièvre (7 vs 8,5 j ; $p = 0.009$) - du traitement par antibiothérapie (15 vs 18,5 j ; $p = 0,0001$) - de l'hospitalisation (20 à 25 jours ; $p = 0,0001$).	Aucun impact de l'utilisation de filgrastim sur le nombre de patients en rémission suite à la chimiothérapie d'induction (taux de rémission global : 68%)

Les lymphomes :

- Etude Pettengell⁴, étude randomisée ayant comparé, dans le cadre d'une chimiothérapie hebdomadaire (protocole VAPEC6B (vincristine, adriamycine, prednisone, étoposide, cytaxan et bléomycine)) chez des patients atteints d'un lymphome, l'efficacité et la tolérance du filgrastim (n = 41) par rapport à un groupe témoin (n = 39).
Une neutropénie grave est survenue chez 15 des 41 patients recevant le facteur de croissance (37 %) et chez 33 des 39 patients témoins (85 %) (Risque Relatif (RR) : 2.31).
Une neutropénie fébrile est survenue chez 9 des 41 patients traités (22 %) contre 17 des 39 patients témoins (44%) (RR : 2.26). Il a été observé moins de retard au traitement chimiothérapique (p = 0.01).
Les chimiothérapies ont pu être réalisées avec des doses plus importantes dans le groupe recevant G-CSF que dans le groupe témoin mais ceci n'a pas eu comme conséquence des différences significatives dans la toxicité de drogue (autre que la neutropénie), l'utilisation antibiotique intraveineuse ou l'hospitalisation entre les deux groupes.
- Etude Blayney⁵, a suivi 8 patients recevant un protocole CHOP avec du filgrastim à la dose de 5 µg/kg/jour et 4 patients recevant uniquement le protocole CHOP. Tous les patients présentaient des lymphomes non hodgkiniens de stade II à IV. Les patients recevant le facteur de croissance ont eu moitié moins de neutropénie, leur durée moyenne de neutropénie a été de 0,5 jour par rapport au groupe témoin qui a été de 6 jours.
Sur le plan de la tolérance, l'incidence de la thrombocytopénie a été similaire dans les deux groupes.

2/ Réduction de la durée des neutropénies dans le cadre d'une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse autologue.

Les données de deux études cliniques (34/80912 et 9053) sont résumées dans le tableau ci-après :

⁴ Pettengell R., Gurney H., Radford J.A. et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: A randomized controlled trial. Blood. 80. 6 : 1430-1436, 1992.

⁵ Blayney D.W., Williams S., Mortimer J. et al. Neupogen® - r-metHuG-CSF ameliorates neutropenia during CHOP chemotherapy. Proc ASCO 1992 ; 11 :320 : A1088

Synthèse des études G-CSF-34/80912 et G-CSF 9053 présentées dans le dossier d'AMM pour l'indication en post chimiothérapie suivie de greffe de moelle osseuse autologue

Nom de l'étude	Méthode plan-expérimental	Caractéristiques des patients - posologie	Critères d'efficacité	Résultats d'efficacité	Effets indésirables
Etude G-CSF-34/80912 3 publications. Masaoka T et al.. Proc Am Assoc Cancer Res 31:173, 1990. Masaoka T et al.. Exp Hematol 17: 1047-1050, 1989. Kato S et al.. Bone Marrow Transpl 5:60, 1990.	Etude de phase III randomisée, menée en double-aveugle versus placebo. L'objectif est d'évaluer l'efficacité du filgrastim par voie intraveineuse	70 patients traités par transplantation de moelle osseuse <i>Posologie :</i> 300µg/m ² en perfusion IV pendant une période de 30 minutes	Evaluer la vitesse de rétablissement sous filgrastim du nombre de neutrophiles à 0,5 et 1,0x 10 ⁹ /L chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose et une transplantation de moelle osseuse, en comparaison au groupe contrôle	Accélération significative du rétablissement du nombre de neutrophile après ABMT, comparé au placebo diminuant ainsi la médiane de la période de fièvre de 5 à 2 jours.	Bonne tolérance des doses utilisées, sans toxicité significative attribuable au filgrastim
Etude G-CSF 9053	Etude randomisée, contrôlée chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien et subissant une transplantation de moelle osseuse autologue (ABMT)	54 patients randomisés pour - soit recevoir du filgrastim à la posologie de 10µg/kg/j ou 30µg/kg/jour ; - soit faire parti du groupe témoin Le filgrastim a été administré en perfusion IV continue sur 24h, débuté 24h après la transplantation.	Temps de rétablissement du nombre de PNN après ABMT	Réduction : - pour PNN ≥ 0,5x10 ⁹ /l : p= 0 ,005 (Temps médian : 16 j pour le contrôle contre 12 j dans le groupe à 10µg, et 14 j dans le groupe à 30µg) - pour PNN ≥ 1,0x10 ⁹ /l et p= 0,0001	La tolérance a été jugée bonne par les investigateurs

3/ Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant (greffe autologue)

5 études cliniques ont été présentées dans le dossier :

- une étude de biodisponibilité (G-CSF 930243-B) ;
- trois études de phase II (8815, 8715 et 9125) ;
- une étude de phase III (92106) ;

Seules les données de l'étude de phase III (92106) sont résumées ci-après :

L'étude G-CSF 92106 est une étude de phase III, randomisée, comparant la mobilisation de cellules progénitrices sanguines et la transplantation de moelle osseuse autologue chez les patients atteints d'une maladie de Hodgkin ou d'un myélome non hodgkinien.

L'objectif a été de déterminer la capacité des cellules souches progénitrices mobilisées par Filgrastim à réduire le nombre de jour pendant lesquels la transfusion de plaquettes est nécessaire, en comparaison à la moelle osseuse autologue.

72 patients avec maladie de Hodgkin ou lymphome non-hodgkinien et traités par chimiothérapie myéloablative ont été randomisés en deux groupes pour recevoir :

- soit une transplantation de moelle osseuse autologue (ABMT)+ filgrastim (10µg/kg/jour pendant 6 jours pour la mobilisation puis 5µg/kg/jour en post-transplantation)
- soit une transplantation de cellules progénitrices du sang périphérique mobilisées par filgrastim (PBPCT) + filgrastim.

Résultats :

Comparé au groupe ABMT, le groupe PBPCT a montré

- moins de jours de transfusion de plaquettes (médiane : 6 contre 10 jours ($p < 0,001$))
- moins de jours avec un nombre de plaquettes maintenu sans support $\geq 20 \times 10^9/l$ (médiane = 16 contre 23, $p = 0,02$)
- moins de jours jusqu'à l'obtention d'un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (médiane 11 versus 14, $p = 0,005$)

4/ Les neutropénies chroniques sévères

Cinq études ont été versées au dossier :

- une étude de phase I/II (8704) ;
- trois études de recherche de dose (8705, 8714 et 8716) ;
- une étude phase III (8810) ;

Seules les données de l'étude de phase III (8810) sont résumés ci-après :

C'est une étude de phase III, ouverte randomisée avec un groupe contrôle, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de filgrastim chez 123 patients présentant une neutropénie chronique sévère.

Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- 21 patients atteints de neutropénie cyclique (posologie : 6 µg/kg/j) ;
- 60 patients atteints de neutropénie congénitale (posologie : 6 µg/kg/j) ;
- 42 patients atteints de neutropénie idiopathique (posologie : 3,6 µg/kg/j) ;

L'âge médian des patients était de 12 ans.

Résultats :

Taux de réponse complète :

- 93% dans les neutropénies idiopathiques ;
- 95% dans les neutropénies cycliques ;
- 82% dans les neutropénies congénitales

Une diminution de 60% de l'incidence des infections a été observée.

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de NUPOGEN évalué à partir des notifications spontanées reste conforme aux informations contenues dans le RCP.

5/ Extension des indications en pédiatrie

Trois études cliniques en pédiatrie ont été versées au dossier :

- une étude de recherche de dose (8814) ;
- une étude de phase II (8911) ;
- une étude de phase III (9052) ;

Seules les données de l'étude de phase III sont résumées ci-après.

C'est une étude de phase III ouverte, randomisée dont l'objectif a été d'évaluer l'impact de l'utilisation de filgrastim chez 34 patients pédiatriques en phase d'induction de chimiothérapie et présentant un risque élevé de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Les patients ont été randomisés en deux groupes :

- 17 patients traités par filgrastim ;
- 17 patients dans le groupe témoin ;

Résultats :

L'incidence

- de la neutropénie fébrile a été significativement plus faible dans le groupe des patients traités par filgrastim que dans le groupe témoin (17 % contre 40 %, $p = 0,007$) ;
- de la neutropénie a été significativement plus faible dans le groupe des patients traités par filgrastim que dans le groupe témoin (48 % contre 87 %, $p = 0,002$) ;
- des infections a été également significativement plus faible dans le groupe traité par filgrastim que dans le groupe témoin (8 % contre 15 %, $p = 0,04$) ;
- des mucites sévères a été significativement plus faible dans le groupe traité par filgrastim que dans le groupe témoin (2 % contre 8 %, $p = 0,07$) ;
- de l'utilisation des antibiotiques par voie IV a été plus faible dans le groupe traité par filgrastim. La durée du traitement par antibiotique a été significativement plus faible dans le groupe traité par filgrastim que dans le groupe témoin (18 jours contre 32 jours, $p = 0,02$).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications ;

Le filgrastim (NEUPOGEN) 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 excepté dans l'indication traitement de long cours des neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes ;

Le service médical rendu par NEUPOGEN 30 et NEUPOGEN 48 est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'administration de NEUPOGEN à des patients atteints de cancer ou de neutropénies chroniques sévères (congénitale, cyclique ou idiopathique) a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur.

A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont NEUPOGEN, ont toujours une place importante dans les différentes indications et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

1/ Dans le cadre de la neutropénie induite par la chimiothérapie chez des patients traités pour tumeurs malignes

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 hématopoïétique en cancérologie.

« Hors essai thérapeutique, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique 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 hématopoïétique 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 hématopoïétique 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.

Prophylaxie secondaire

« L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique 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)

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%.

Pus récemment, en avril 2005 les experts de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ont publié leurs recommandations pour l'administration du G-CSF lors d'utilisation d'une chimiothérapie connue pour entraîner un taux de neutropénie fébrile supérieur ou égal à 20%.

2/ Patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle autologue

Selon les Standards, Options, Recommandations (SOR) rédigés en mai 1999 (la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) et concernant l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique en cancérologie : « L'administration de facteurs de croissance hématopoïétique après greffe de moelle autologue permet de réduire la durée de la neutropénie (niveau de preuve A), l'incidence des infections (niveau de preuve C), la durée du traitement antibiotique (niveau de preuve C) et la durée d'hospitalisation (niveau de preuve C). Dans la majorité des études avec *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, il est rapporté une diminution de la durée de la fièvre (niveau de preuve C). »⁶

3/ Neutropénies chroniques sévères

Dans le cas d'une neutropénie cyclique, les facteurs de croissance hématopoïétiques, en particulier le G-CSF, sont nettement efficaces sur le nadir des polynucléaires, sans modifier le caractère cyclique de l'hématopoïèse. Il n'y a pas de susceptibilité connue à la transformation maligne⁷.

⁶ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, Options, Recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique en cancérologie. Mai 1999. www.fnclcc.fr

⁷ www.orpha.net. Neutropénie cyclique. Donadieu, mai 2003.

Chez les patients atteints de neutropénie congénitale sévère, les facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF en particulier, sont capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections. Il semble cependant que le risque leucémique auquel ces patients sont exposés augmente au-delà d'une forte dose cumulée de G-CSF. L'utilisation au long cours du G-CSF doit être discutée dans une perspective avantage-inconvénient, sachant que la transplantation de moelle est une procédure thérapeutique alternative non dénuée d'inconvénient⁸.

La prévention des infections est le point-clé de la prise en charge de ces patients. Le traitement de première intention est une antibiothérapie prophylactique, et les facteurs de croissance hématopoïétiques sont indiqués en seconde intention, en particulier le G-CSF. A long terme, son utilisation permet d'obtenir une correction de la neutropénie, une réduction des infections et une amélioration de la qualité de vie⁹.

4.4. Population cible

Patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et syndromes myelodysplasiques).

La base de donnée GLOBOCAN 2002ⁱ indique que l'incidence annuelle des cancers est d'environ 270 000 cas en France en 2002.

La société Louis Harris mène depuis plusieurs années une enquête dans le domaine de la cancérologie qui permet d'évaluer le nombre de patients cancéreux traités par chimiothérapie et G-CSF. Les derniers résultats, datant de l'année 2003ⁱⁱ, indiquent que 285 000 patients cancéreux sont traités par chimiothérapie et que 68 000 de ces patients sont également traités par G-CSF.

La population cible peut être estimée en se basant sur des données épidémiologiques et les recommandations des sociétés savantes.

1/ Prophylaxie primaire

Les recommandations publiées par l'ASCO en 2000 recommande l'administration du G-CSF en prophylaxie primaire chez les patients traités par chimiothérapie, connues pour entraîner un taux de neutropénie fébrile supérieur ou égal à 40%.

Cancer bronchique à petites cellules

Selon le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003, l'incidence du cancer bronchique en France est de 27 743 cas ;

Le carcinome à petites cellules représente 20% des cancers bronco-pulmonaires ;

Sur la base des données Louis Harris 2003, le protocole CAE est utilisé dans près de 2% des cas dans cette pathologie.

Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire fondée sur les SOR de la FNCLCC est de l'ordre de 110 patients.

Lymphome non hodgkinien

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

⁸ www.orpha.net. Neutropénie congénitale sévère. Donadieu, février 2005.

⁹ J. Donadieu, M. Maier-Redelsperger, E. Haddad. Neutropénies constitutionnelles : classification et prise en charge. Hématologie, Nov-Dec 1995, , n°1vol 6 ; 489 -94.

Sarcomes

En l'absence de données épidémiologiques sur les sarcomes dans les bases habituelles du cancer, leur incidence en France 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 2003, le docétaxel (TAXOTERE) est utilisé dans près de 21 % des cas dans cette pathologie (le docétaxel ayant maintenant une utilisation en 1ère ligne, ce pourcentage doit être plus élevé).

Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire est de l'ordre de 8 820 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 **20 000**.

La population précédemment définie pourrait être sensiblement élargie compte tenu des recommandations récentes de NCCN d'avril 2005 qui envisagent l'administration du G-CSF lors d'utilisation d'une chimiothérapie connue pour entraîner un taux de neutropénie fébrile supérieur ou égal à 20%.

2) Prophylaxie secondaire et utilisation curative

Compte tenu de la faiblesse des données épidémiologiques disponibles, il est difficile d'évaluer la population susceptible d'être traitée par NEUPOGEN dans cette indication.

Patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle ou dans le cadre de la mobilisation des cellules souches progénitrices en vue de réinjection

La population de patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle ou dans le cadre de la mobilisation des cellules souches progénitrices en vue de réinjection serait de 3 734 patients pour l'année 2003. (Bilan des activités de prélèvement et de greffes en France en 2003¹⁰)

Patients traités pour neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.

La population cible est extrêmement réduite : elle serait d'environ 231 patients en France. (Registre Français des neutropénies chroniques sévères, juin 2004¹¹).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

¹⁰ Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2003. Etablissement Français des Greffes.
<http://www.efg.sante.fr/fr/rapport/rapport/partie2/p81-478.pdf>

¹¹ Registre Français des neutropénies chroniques sévères. Evaluation des effets secondaires du G-CSF chez les patients porteurs de neutropénies chroniques. Recommandations pour le suivi et la surveillance des patients. Rapport remis à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Juin 2004 : p.5,20.

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

ⁱ GLOBOCAN 2002. Base de données construite à partir des données disponibles dans le groupe d'épidémiologie descriptive de l'IARC (International Agency for Research on Cancer) <http://www-dep.iarc.fr/>

ⁱⁱ La Cancérologie en 2003 – Les indications (T.2). Louis Harris France, Harris Médical International.