



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

filgrastim

NEUPOGEN 30 MU (0,3 mg/ ml), solution injectable

1 flacon en verre de 1 ml (CIP : 34009 349 810 1 2)

5 flacons en verre de 1 ml (CIP : 34009 349 811 8 0)

NEUPOGEN 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 353 953 8 2)

5 seringues préremplies en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 353 954 4 3)

NEUPOGEN 48 MU (0,3mg/ml), solution injectable

1 flacon en verre de 1,6 ml (CIP : 34009 349 814 7 0)

5 flacons en verre de 1,6 ml (CIP : 34009 349 815 3 1)

NEUPOGEN 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 353 951 5 3)

5 seringues préremplies en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 353 952 1 4)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC	L03AA02 (facteurs de croissance)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• [...] « 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) » • [...] « 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. ». • [...] « mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant. » • « L'administration à long terme 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. » • [...] « 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. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : NEUPOGEN 30 MU en flacon : 15/07/1991 NEUPOGEN 30 MU en seringue pré-remplie : 20/03/2002 NEUPOGEN 48 MU en flacon : 15/07/1991 NEUPOGEN 48 MU en seringue pré-remplie : 20/03/2002 Rectificatifs le 15/11/2012, le 19/02/2014, le 22/04/2014, le 17/12/2014 et le 13/03/2015 (cf. 4.2).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière trimestrielle	
Classification ATC	2015 L L03 L03A L03AA L03AA02	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunostimulants Cytokines et immunomodulateurs Facteurs de croissance filgrastim

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de NEUPOGEN était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« NEUPOGEN est indiqué dans la 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), 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.

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

L'administration à long terme 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 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

4.1.1 Neutropénie fébrile secondaire à une chimiothérapie cytotoxique

Méta-analyse de Wang L et al

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais cliniques randomisés dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, ou lipegfilgrastim) administrés comparativement à l'absence de G-CSF, un placebo ou un autre G-CSF en prophylaxie primaire chez les patients avec un cancer traités par chimiothérapie (tous les cycles de chimiothérapie sans ajustement sur la différence de dose relative entre les groupes). Ont été inclus les essais effectués chez des patients adultes avec une tumeur solide ou un lymphome non-hodgkinien traités par chimiothérapie et instaurant un traitement par G-CSF en prophylaxie primaire entre 1 à 3 jours suivant la fin de chaque cycle de chimiothérapie. Les études n'étaient pas incluses dans la méta-analyse si :

- les patients avaient reçu des GM-CSF, des G-CSF pour une neutropénie fébrile établie ou des doses différentes du même G-CSF dans chaque groupe de traitement ;
- les patients avaient une leucémie, un myélome multiple ou avaient bénéficié d'une greffe de moelle osseuse ou d'une transplantation de cellules souches périphériques.

Résultats

Parmi les 30 essais cliniques contrôlés randomisés évaluant les G-CSF en prophylaxie primaire, 22 comparaient les G-CSF à l'absence de G-CSF ou à un placebo et 8 comparaient différents G-CSF entre eux. Le filgrastim était évalué dans 17 études.

La méta-analyse des résultats de ces études réalisée à partir d'un modèle à effets aléatoires a montré :

Une réduction statistiquement significative de 57% (RRR) du risque de neutropénies fébriles chez les patients recevant du filgrastim en prophylaxie primaire comparativement aux patients ne recevant pas de G-CSF ou un placebo (OR=0,43, IC_{95%} [0,32 ; 0,56]) I²=46% (cf ; figure 1).

¹Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer 2015;23:3131-40

²Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011 ;11:404

³Kim MG, Han N, Lee EK, et al. Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2015; 50:523-30.

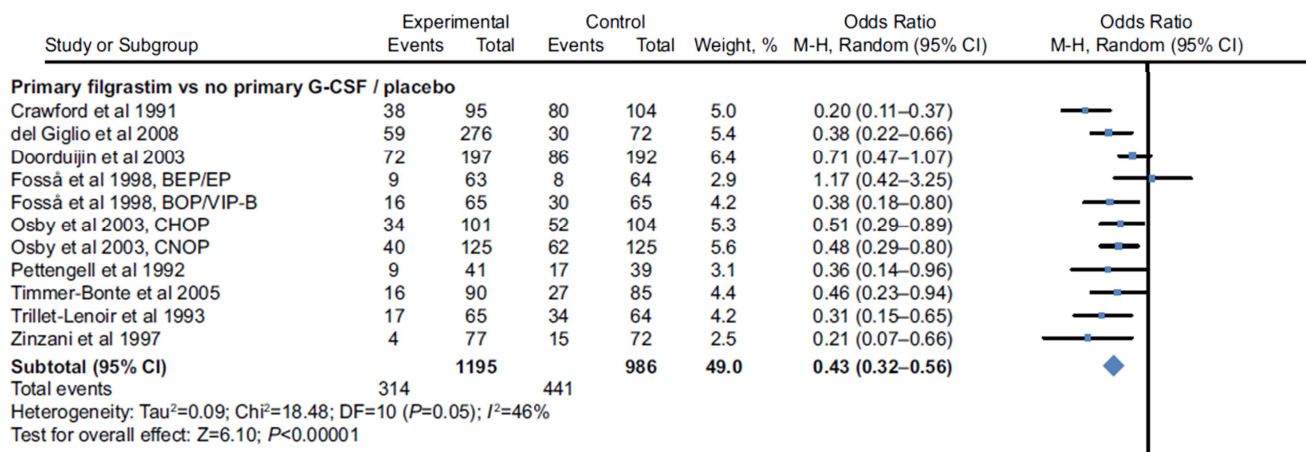


Figure 1. Forest-plot du risque de neutropénie fébrile. Comparaison : filgrastim versus l'absence de G-CSF ou placebo

Une réduction statistiquement significative de 40% du risque de neutropénies fébriles chez les patients recevant du pegfilgrastim comparativement à ceux recevant du filgrastim, en prophylaxie primaire (OR=0,60, IC_{95%} [0,38 ; 0,96]) I²=0%. . (cf figure 2). Deux réserves doivent cependant être émises : d'une part, la faible précision du résultat car l'estimation par intervalle n'exclut pas une très faible (4%) différence entre les deux traitements D'autre part, Il doit être noté que parmi les 6 études retenues seulement une a produit des résultats statistiquement significatifs ce qui suggère que le résultat q été surestimé.

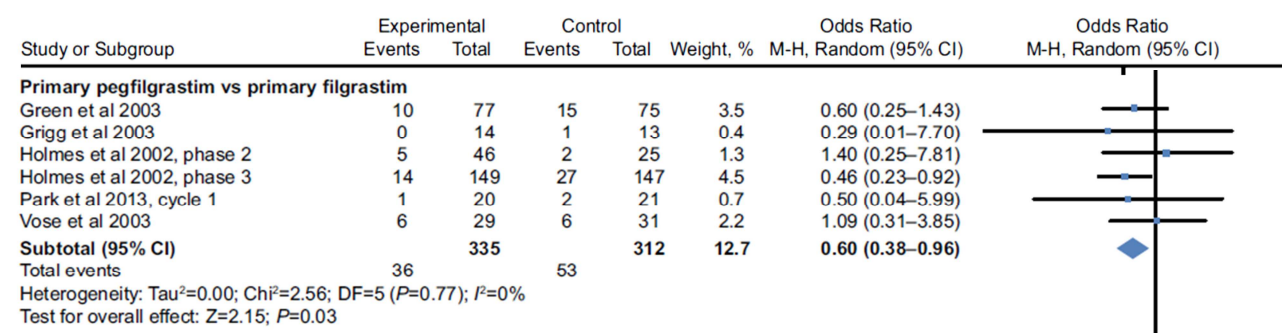


Figure 2. Forest-plot du risque de neutropénie fébrile. Comparaison : filgrastim versus pegfilgrastim

Les comparaisons directe et indirecte ne montrent pas de différence significative sur la réduction du risque de neutropénies fébriles entre les patients recevant en prophylaxie primaire du filgrastim et ceux recevant du pegfilgrastim (respectivement : OR=0,63, IC_{95%} [0,33 ; 1,22] et OR=0,57, IC_{95%} [0,29 ; 1,15]). En revanche, les résultats de la comparaison mixte (à la fois directe et indirecte) de ces traitements montrent une réduction du risque de neutropénies fébriles chez les patients recevant, en prophylaxie primaire, du pegfilgrastim comparativement à ceux recevant du filgrastim (OR=0,61, IC_{95%} [0,40 ; 0,98]). La très faible précision de ce résultat diminue néanmoins sa fiabilité.

Conclusion

Les résultats de cette méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés ont montré que l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire réduit le risque de neutropénies fébriles chez les patients atteints d'un cancer traités par chimiothérapie, comparativement aux patients ne recevant pas de G-CSF ou un placebo (OR=0,43, IC_{95%} [0,32 ; 0,56]). Ce résultat était confirmé au travers des comparaisons directe, indirecte et mixte. Néanmoins, l'effet de la dose de chimiothérapie n'a pas pu être étudié et l'existence d'un biais de confusion résiduel ne peut pas être exclue.

4.1.2 Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant

Méta-analyse de Kim et al

Cette méta-analyse avait comme objectif de comparer l'efficacité en termes de mobilisation de cellules souches de sang périphérique du pegfilgrastim par rapport au filgrastim chez des patients adultes avec une hémopathie maligne et traités par chimiothérapie. Le critère de jugement principal était le nombre de cellules CD34+ collectées ; Aussi, 8 études (majoritairement non interventionnelles) incluant un total de 719 patients ont été considérées pour la méta-analyse.

La méta-analyse des résultats sur le critère principal n'a pas montré de différence statistiquement significative sur le nombre de cellules CD34+ collectées entre les patients du groupe filgrastim et ceux du groupe pegfilgrastim (différence moyenne standard = - 0,08, IC_{95%} [- 0,388 ; 0,228], p = 0,610). Il convient de remarquer que la méthodologie de la méta-analyse n'était pas adaptée à l'évaluation de l'équivalence ou de la non-infériorité de ces traitements.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2013 au 31 juillet 2014).

Au cours de la période couverte par ce rapport, on estime à 9 419 813 le nombre de patients qui ont été exposés au produit dans le cadre de sa commercialisation.

La fiche technique (« core data sheet », CDS) sur le filgrastim a été révisée pour inclure la leucocytose, la crise d'hématie falciforme, la douleur osseuse et la douleur dans les extrémités dans la partie 4.8 (Effets indésirables), l'anaphylaxie, le syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë (SDRA), l'immunogénicité et la leucocytose dans la partie 4.4. (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), et interactions médicamenteuses avec le lithium dans la partie 4.5 (Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications mineures de RCP ont été réalisées concernant les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications ».

Par ailleurs, la rubrique « effets indésirables » a été modifiée pour rajouter les risques suivants :

- Syndromes myélodysplasiques chez des patients atteints de neutropénie congénitale ;
- Syndrome de fuite capillaire pouvant engager le pronostic vital.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

NEUPOGEN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans le panel. IMS (cumul mobile annuel automne 2015).

04.4 Stratégie thérapeutique

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandé par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO⁴), l'European Society for Medical Oncology (ESMO⁵) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC⁶) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14 septembre 2011, la place de NEUPOGEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, il reste un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications⁷.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée prophylactique et curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il s'agit d'un médicament de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses excepté dans le traitement de long cours des 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 et le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEUPOGEN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 100 %

▀ Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴ 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

⁵ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(supplement 5):v248-v251

⁶ Aapro MS et al. 2010 update of 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 tumors. Eur J Cancer 2011;47:8-32

⁷ 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.