HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 septembre 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 18 juillet 2003 (JO du 30 juillet 2003)

NEULASTA 6 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 1 (CIP : 360 775-4)

Laboratoires AMGEN SAS

Pegfilgrastim

Code ATC : L03AA13

Liste I

Date de l'A.M.M. : 22/08/2002

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

Renouvellement conjoint :
NEULASTA 6 mg, solution injectable en stylo pré-rempli (sureClick)
Boîte de 1 (CIP : 370 236-9)

Indication Thérapeutique :

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).

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec l'indication.

Depuis le dernier avis (07/05/2003), sept études cliniques ont été publiées :
- quatre études[1,2,3,4] d'efficacité, non comparatives

[1] George S. and al. "Fixed-dose Pegfilgrastim is Safe and Allows Neutrophil Recovery in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma." Leukemia & Lymphoma, 2003 vol. 44, N°10 , pp. 1691-1696.

- une étude rétrospective[5] versus filgrastim et/ou lénograstim chez 118 patients atteints de cancer du sein
- une étude prospective[6], randomisée, en double aveugle versus placebo chez 928 patients atteints de cancer du sein

S'agissant soit d'études non comparatives, soit rétrospectives, soit versus placebo, elles ne seront pas commentées.

- une **étude GEPARTRIO**[7] prospective, randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant par 4 cycles TAC (docetaxel, doxorubicine cyclophosphamide) versus 4 cycles NX (vinorelbine, capecitabine), en cas de non réponse tumorale après 2 cycles TAC, chez des patientes atteintes de cancer du sein localisé (stade 2 à 4).
  La publication[8] fait état d'une comparaison entre 4 prophylaxies : ciprofloxacine seule, G-CSF administré chaque jour (filgrastim ou lenograstim), pegfilgrastim seul et pegfilgrastim administré avec de la ciprofloxacine.
  L'interprétation de ces résultats est donc délicate dans la mesure où cette étude n'a pas été mise en place pour répondre spécifiquement à la question de l'efficacité comparée des différents facteurs de croissance leucocytaire, utilisés dans la réduction des neutropénies fébriles.

L'ensemble de ces données n'est donc pas susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'indication de l'A.M.M.

Stratégie thérapeutique :

Les recommandations concernant l'utilisation des facteurs de croissance en cancérologie émanant de trois sociétés savantes ont été actualisées en 2005 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN[9]) et en 2006 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC[10], et American Society of Clinical Oncology Practice, ASCO[11]).
La modification essentielle entre les recommandations antérieures ayant fondé l'avis précédent et celles de 2005-2006, porte sur le niveau du risque d'induction de neutropénie fébrile retenu comme seuil pour justifier l'administration d'un G-CSF lors d'une chimiothérapie cytotoxique : alors que les anciennes recommandations proposaient de traiter

---

[2] Romieu G, et al., Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high risk breast cancer: A randomized phase 2 trial, Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2007, 64 : 64-72.
[3] Pro B. and al. "Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma". Leukemia & Lymphoma, March 2006; 47:481-485.
[4] Ozer H. and al. "Neutropenic Events in Community Practices Reduced by First and Subsequent Cycle Pegfilgrastim Use." The Oncologist 2007; 12:484-494.
[5] Schippinger W. and al. "Frequency of Febrile Neutropenia in Breast Cancer Patients Receiving epirubicin and Docetaxel/Paclitaxel with Colony-Stimulating Growth Factors: A comparison of Filgrastim or Lenograstim with Pegfilgrastim." Oncology, 2006; 70:290-293.
[6] Vogel Charles L. and al "First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients with Breast Cancer : A multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study". Journal of Clinical Oncology. 2005; 23:1178-1184.
[7] Von Minckwitz G. et al. *In vivo* chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. Annals of Oncology, 2005; 16: 56–63.
[8] Von Minckwitz G et al. Pegfilgrastim ± ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPATRIO study. Annals of Oncology, 2008; 19: 292-298.
[9] National Comprehensive Guidelines Network. Myeloid Growth Factors. Available from : http : //www.nccn.org. Accessed 7 September 2005.
[10] Groupe de Travail sur l'utilisation du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) de l'EORTC. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. 2006; 42:2433–2453.
[11] 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.

par G-CSF les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 40%, les nouvelles abaissent ce seuil à 20%, voire à 10% chez certains patients pour lesquels les facteurs de risque individuels le justifient (notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumorale médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie)[10,11].

Population cible :
La population cible de NEULASTA est constituée de l'ensemble des patients recevant une chimiothérapie connue pour être associée à une incidence significative des neutropénies sévères.
Suite à l'actualisation des recommandations, la population cible de NEULASTA est donc sensiblement modifiée par rapport à celle estimée lors du précédent avis de la Commission de la transparence (18 000 à 25 000 patients). Elle a pu être estimée à partir des données d'utilisation des protocoles de chimiothérapie identifiées à risque de l'EORTC 2006[10] et de l'enquête Louis Harris 2007 :

- En prophylaxie primaire :

L'estimation est réalisée selon les deux pourcentages de risque neutropéniques induits par la chimiothérapie 10 à 20% et détaillée comme suit :

- Cancer du sein : entre 3 580 et 20 710
- Cancer bronchique à petites cellules : entre 640 et 3 600 patients
- Cancer bronchique non à petites cellules : entre 1 160 et 7 950 patients
- Lymphome non hodgkinien : entre 1 170 et 9 645 patients
- Cancer des ovaires : entre 870 et 1 880 patientes
- Cancer urothélial : environ une centaine de patients
- Cancer colorectal : environ 4 140 patients

La population cible en prophylaxie primaire est donc estimée de 7 500 à 48 000 patients.

- En prophylaxie secondaire et en curatif : compte tenu de la faiblesse des données épidémiologiques, il est impossible d'estimer précisément la proportion des patients susceptibles de recevoir NEULASTA dans ces indications.
  Néanmoins, une étude observationnelle (non publiée) réalisée en 2007 par la firme, sur 974 patients, précise que 66% des patients ont reçu un traitement par G-CSF en prévention primaire, 10% en traitement curatif et 24% en prévention secondaire.
  L'extrapolation de ce ratio (66% en prévention primaire - 34% en secondaire ou curatif) à la population estimée en prophylaxie primaire (7 500 à 48 000 patients) permet d'évaluer la population cible de NEULASTA en prévention secondaire et en traitement curatif, entre 2 550 et 25 000 patients.

En conséquence, la population cible de NEULASTA dans toutes ses indications peut être estimée entre 10 050 et 73 000 patients.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'A.M.M.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.
Taux de remboursement : 100%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique