HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

14 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 14 juin 2006 (JO du 14 juin 2006)

**NEUPOGEN 30 MU (0,3 mg/ ml), solution injectable**
1 flacon en verre de 1 ml (CIP : 349 810-1)
5 flacons en verre de 1 ml (CIP : 349 811-8)

**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 : 353 953-8)
5 seringues préremplies en verre de 0,5 ml (CIP : 353 954-4)

**NEUPOGEN 48 MU (0,3mg/ml), solution injectable**
1 flacon en verre de 1,6 ml (CIP : 349 814-7)
5 flacons en verre de 1,6 ml (CIP : 349 815-3)

**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 : 353 951-5)
5 seringues préremplies en verre de 0,5 ml (CIP : 353 952-1)

Laboratoire AMGEN SAS

Filgrastim
Code ATC : L03AA02 (facteurs de croissance)

Liste I
Prescription initiale hospitalière trimestrielle

Date des AMM initiales (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 |

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

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

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 ≤ 0,5 x $10^9$/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 x $10^9$/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. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :
Selon les données GERS hôpital, le nombre d'unités vendues en cumul mobile annuel à la fin du mois de juin 2011 a été :
- NEUPOGEN 30 MU en flacon : 3 945
- NEUPOGEN 30 MU en seringue pré-remplie : 44 446
- NEUPOGEN 48 MU en seringue pré-remplie : 14 095

Selon les données GERS ville, le nombre d'unités vendues en cumul mobile annuel à la fin du mois de juin 2011 a été :
- NEUPOGEN 30 MU en seringue pré-remplie : 154 463
- NEUPOGEN 48 MU en seringue pré-remplie : 37 315

Actualisation des données :
La recherche des données bibliographiques publiées depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2005 a permis d'identifier trois études cliniques comparatives :
- Une étude de Kopf et al., 2006[1] dont l'objectif était de comparer en ouvert l'efficacité de trois facteurs de croissance hématopoïétiques (le filgrastim, le lenograstim et le molgramostim) sur la mobilisation de cellules progénitrices sanguines périphériques dans les suites d'une chimiothérapie anticancéreuse : les trois facteurs hématopoïétiques ont été efficaces en termes de mobilisation des cellules sanguines progénitrices et comparables en termes de nombre de cellules CD34+ obtenu ;
- Une étude de Ernst et al., 2008[2] comparative versus placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du filgrastim chez les patients atteints de cancer hématologique candidats à une greffe de moelle allogénique : cette étude a montré une efficacité supérieure du

[1] Kopf B et al. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. Bone Marrow Transplant. 2006 Sep;38(6):407-412.
[2] Ernst P et al. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Trial of Filgrastim in Patients with Haematological Malignancies Undergoing Matched-related Allogeneic Bone Marrow Transplantation 2008, Archives of Drug Information

filgrastim par rapport au placebo sur le délai de normalisation du taux de polynucléaires neutrophiles. Dans cette étude, la survenue de réaction du greffon contre l'hôte était comparable entre les deux groupes ;

- Les données du suivi à long terme (suivi médian de 7 ans) de patients inclus dans l'étude de Heil et al., 2007[3] présentée dans l'avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2005 : dans cette étude, l'utilisation de filgrastim chez des patients atteints de leucémie myéloïde aigue traités par chimiothérapies d'induction et de consolidation n'a pas été associée à une modification de l'évolutivité de la maladie à court terme ni à long terme.

Les données de pharmacovigilance ont conduit à actualiser l'incidence de la survenue de syndrome de Sweet et à le classer comme effet indésirable rare < 0,1 % (actualisation du RCP du 11 février 2010). Aucun nouvel effet indésirable n'a été ajouté au RCP depuis le précédent avis de la Commission de la transparence.

Trois sociétés savantes ont émis des recommandations concernant l'utilisation des facteurs de croissance en cancérologie depuis 2005 :

- National Comprehensive Cancer Network, NCCN[4] ;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC[5] ;
- American Society of Clinical Oncology, ASCO[6] en 2006.

La modification essentielle entre les recommandations ayant fondé l'avis précédent et celles parues depuis 2005, porte sur le niveau du risque d'induction de neutropénie fébrile retenu comme seuil pour justifier l'administration d'un G-CSF en prophylaxie primaire lors d'une chimiothérapie cytotoxique : alors que les anciennes recommandations proposaient de traiter 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 tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications[7].

Le filgrastim (NEUPOGEN) est 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 ≤ 0,5 x $10^9$/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.

Le service médical rendu par NEUPOGEN reste **important** dans toutes ses indications.

---

[3] Heil G et al. Long-term survival data from a phase 3 study of Filgrastim as an adjunct to chemotherapy in adults with de novo acute myeloid leukemia Leukemia, 2006 20, 404–409

[4] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology,V.I.2011.Publication en ligne : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf

[5] Aapro MS et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. 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. Eur J Cancer. 2006,; 42(15):2433-53.

[6] Smith TJ. et 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.

[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.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l’AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %