

AVIS DE LA COMMISSION

7 mai 2003

NEULASTA 6 mg, solution injectable
Boîte de 1 seringue de verre préremplie

Laboratoires AMGEN S.A.S

pegfilgrastim

Liste I

Prescription initiale hospitalière trimestrielle

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 22 août 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pegfilgrastim

1.2. Originalité

NEULASTA est une forme conjuguée covalente du G-CSF humain recombinant (filgrastim, r-metHuG-CSF) attaché à une chaîne linéaire de polyéthylène-glycol (PEG).

1.3. 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).

1.4. Posologie

Une dose de 6 mg (en une seringue unique préremplie) de NEULASTA est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, en administration sous-cutanée environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Les données ne permettent pas de recommander l'utilisation de NEULASTA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Le traitement par NEULASTA doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie médicale et/ou en hématologie.

1.5. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination de pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique de pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. Le pegfilgrastim semble s'éliminer principalement par la clairance neutrophile-dépendante qui est saturée à des doses plus élevées. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement dès le début de la récupération en polynucléaires neutrophiles (PNN).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2001

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	:	Immunomodulateurs
L03A	:	Agents immunostimulants
L03AA	:	Cytokines
L03AA13	:	Pegfilgrastim

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison
filgrastim (NEUPOGEN)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- lénograstim (GRANOCYTE)
- molgramostime (LEUCOMAX)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études de non infériorité, randomisées en double aveugle comparant l'administration d'une injection unique de pegfilgrastim (6 mg ou 100 µg/kg) par cycle de chimiothérapie à l'administration quotidienne de filgrastim 5 µg/kg (maximum 14 jours) chez des patientes traitées pour un cancer du sein.

Critère principal : durée de la neutropénie sévère (DNS) au cours du premier cycle de chimiothérapie (la non infériorité est définie par une différence de DNS inférieure à un jour).

Critères secondaires :

- DNS du cycle 2 au cycle 4
- la profondeur du nadir des polynucléaires neutrophiles lors du cycle 1 à 4
- Le taux de neutropénie fébrile par cycle et tous cycles confondus
- Le délai de recouvrement d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles du cycle 2 à 4

Durée du traitement : 4 cycles de chimiothérapie (doxorubicine et docétaxel administrés à J1) avec intercycle de 3 semaines. Le facteur de croissance est donné au 2^{ème} jour (J2).

- Analyse per protocole et en ITT.

Etude 1

N = 157

2 bras :

- pegfilgrastim 6 mg (posologie retenue par l'AMM) à J2 (N = 80)
- filgrastim 5 µg/kg/j à partir de J2 avec un maximum de 14 jours (N = 77)

Etude 2

N = 310

2 bras :

- pegfilgrastim 100 µg/kg à J2 (N = 154)
- filgrastim 5 µg/kg/j à partir de J2 avec un maximum de 14 jours (N = 156)

Résultats :

Durée de la neutropénie sévère (per protocole)

	Etude 1		Etude 2	
	filgrastim 5µg/kg/j	pegfilgrastim 6 mg	filgrastim 5µg/kg/j	pegfilgrastim 100µg/kg
Nombre patients (N)	62	68	129	131
Moyenne de la DNS (en jours)	1,6 ± 1,1	1,8 ± 1,4	1,6 ± 1,2	1,7 ± 1,4
Intervalle de confiance à 95% de la différence de la moyenne de DNS	[-0,23 ; 0,61]		[-0,23 ; 0,40]	

Incidence des neutropénies fébriles (analyse en ITT)

	Etude 1		Etude 2	
	filgrastim 5µg/kg/j	pegfilgrastim 6 mg	filgrastim 5µg/kg/j	pegfilgrastim 100µg/kg
N	75	77	147	149
patients avec au moins un épisode de neutropénie fébrile	15 (20%)	10 (13%)	27 (18%)	14 (9%)
IC à 95%	[- 18,9 ; 4,8]		[- 16,8 ; - 1,1]	

Conclusion

L'administration du pegfilgrastim à la posologie d'une injection unique le 2^{ème} jour du cycle entraîne une réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la

neutropénie fébrile non inférieure à celle entraînées par l'administration quotidienne du filgrastim (maximum 14 jours).

3.2. Effets indésirables

La tolérance est comparable dans les 2 groupes étudiés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs osseuses (26% pour le groupe pegfilgrastim et 33 % pour le groupe filgrastim)

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La neutropénie sévère engage le pronostic vital par le biais de complications.
Il s'agit d'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

Le niveau de service médical rendu par NEULASTA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NEULASTA partage avec NEUPOGEN l'ASMR de niveau I (avis de la Commission du 17 juillet 1991) pour 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).

Bien qu'aucun bénéfice en terme d'efficacité ou de tolérance n'ait été noté, la Commission souligne l'intérêt important en terme de commodité d'emploi et de qualité de vie avec cette forme pegylée de filgrastim :

- injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une administration quotidienne (11 en moyenne) d'où moindre recours à du personnel infirmier
- absence de nécessité du contrôle répété de la numération formule sanguine

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

4.3.1. Prophylaxie primaire

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 hématopoï étique 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 hématopoï étique 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.

4.3.2. Prophylaxie secondaire

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoï étique 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."

4.3.3. 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%.

4.4. Population cible

Proposition basée sur les données épidémiologiques

En Prophylaxie primaire

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 petite cellules représente 20% des cancers bronco-pulmonaires ;

Sur la base des données Louis Harris 1999, le protocole CAE est utilisé dans près de 7% 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 400 patients.

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.

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.

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 1999, le docétaxel (TAXOTERE) est utilisé dans près de 12 % des cas dans cette pathologie (le docétaxel ayant maintenant une utilisation en 1^{ère} ligne, ce pourcentage doit être plus élevé).

Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire est de l'ordre de 5 040 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 17 000.

Prophylaxie secondaire et utilisation curative

Compte tenu de la faiblesse des données épidémiologiques, il est impossible d'estimer la part des patients dans ces indications.

A titre d'information, pour tenter d'apprécier le nombre de patients recevant un traitement par facteur de croissance leucocytaire dans le cadre d'une chimiothérapie, en prophylaxie primaire, secondaire ou en curatif :

- D'après les données de l'enquête Louis Harris 2001, Le nombre de patients traité par chimiothérapie en 2001 est de 240 058 (247 835 en 1999) dont 29 083 (25 468 en 1999) mis sous facteurs de croissance leucocytaire.

Proposition basée sur les données de ventes

D'après les données de ventes 2002, on peut estimer le nombre de flacons de facteurs de croissance leucocytaire (G-CSF) utilisés dans le cadre de la chimiothérapie à environ 820 000 flacons. Un flacon correspondant à un jour de traitement, en faisant l'hypothèse que les patients reçoivent en moyenne 3 à 4 cures de chimiothérapie avec G-CSF et que ces derniers sont administrés pendant 11 jours à chaque cure, ces ventes auraient permis de traiter environ 18 000 à 25 000 patients.

La place vraisemblablement assez importante que TAXOTERE va prendre dans le traitement du cancer du sein pourrait entraîner une augmentation sensible de cette fourchette.

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.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement

Les facteurs de croissance sont un complément indispensable au traitement par chimiothérapie cytotoxique neutropéniante.