



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

GRANOCYTE 13 (13,4 Millions U.I./1 ml), poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable
Boîte de 1 (CIP : 349 756-7)

GRANOCYTE 34 (33,6 Millions UI/1 ml), poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable
Boîte de 1 (CIP : 349 761-0)

CHUGAI PHARMA FRANCE

lénograstim

Liste I ; prescription initiale hospitalière 3 mois

Date de l'AMM : 06 décembre 1996

Agréé aux collectivités

Inscrit sur la liste sécurité sociale dans l'indication « Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ».

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière) dans les indications :

- Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.
- Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lénograstim

1.2. Originalité

Le lénograstim est un facteur de croissance leucocytaire.

GRANOCYTE peut se conserver à température ambiante jusqu'à + 30°C .

1.3. Indications

Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.

Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.

Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPC : Peripheral Blood Progenitor Cells).

1.4. Posologie

La dose recommandée de GRANOCYTE est de 150 microgrammes ($19,2 \cdot 10^6$ UI) par m^2 et par jour, dose d'efficacité équivalente à celle de 5 μg ($0,64 \cdot 10^6$ UI) par kg et par jour :

- dans la neutropénie induite par chimiothérapie pour la greffe de moelle osseuse,
- après chimiothérapies cytotoxiques établies,
- dans la mobilisation de PBPC après chimiothérapie

Pour la mobilisation de PBPC avec GRANOCYTE seul, la dose recommandée est de 10 μg ($1,28 \cdot 10^6$ UI) par kg et par jour.

Adultes :

Après greffe de moelle, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 150 μg ($19,2 \cdot 10^6$ UI) par m^2 et par jour en perfusion I.V. de 30 minutes, diluée dans du sérum salé isotonique, ou en injection sous-cutanée, débutant le jour suivant la transplantation (cf. "Instructions concernant la manipulation").

L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé avec un retour à un nombre de neutrophiles stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.

Il est prévisible qu'au jour 14 après la greffe de moelle, 50 % des patients auront récupéré un nombre de neutrophiles normal ou compatible, avec l'arrêt du traitement.

Pour la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs) après chimiothérapie, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement, à la dose recommandée de 150 μg ($19,2 \cdot 10^6$ UI) par m^2 et par jour en injection sous-cutanée débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau normal compatible avec l'arrêt du traitement.

La leucophérèse doit avoir lieu lorsque le nombre des leucocytes, après le nadir, est en augmentation ou après évaluation des numérations des cellules CD34⁺ établies par une

méthode validée. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une seule leucophérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de $> 2.0 \times 10^6$ cellules CD34⁺ collectées par kg.

Pour mobiliser les PBPCs avec GRANOCYTE seul, celui-ci doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 10 µg ($1,28 \cdot 10^6$ UI) par kg et par jour en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours.

La leucophérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7.

Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une seule leucophérèse est, dans la plupart des cas, suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de $\geq 2.0 \times 10^6$ cellules CD34⁺ collectées par kg.

Chez les donneurs sains, l'administration quotidienne par voie sous-cutanée pendant 5 à 6 jours d'une dose de 10 µg/kg permet d'obtenir la collecte de $\geq 3.0 \times 10^6$ cellules CD34⁺ par kg à partir d'une seule leucophérèse chez 83 % des sujets, à partir de 2 leucophérèses chez 97 % des sujets.

Ce traitement ne doit être administré que sous la surveillance d'un centre spécialisé en oncologie et/ou en hématologie.

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

Patients âgés :

Les essais cliniques avec GRANOCYTE ont inclus un petit nombre de patients jusqu'à 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été entreprises chez des patients âgés et des recommandations de doses spécifiques ne peuvent donc pas être faites.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE ont été établies chez des patients de plus de 2 ans, au cours de greffes de moelle.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	:	antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	immunomodulateurs
A	:	cytokines et immunomodulateurs
A	:	facteurs de croissance
10	:	lénograstim

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

NEUPOGEN (filgrastim) (agrée collectivités et sécurité sociale)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cf paragraphe 2.2.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

1/ Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.

Les données cliniques relatives à cette indication sont issues d'une étude pivot (GHBA 269)¹ de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo chez 315 patients (dont 49 enfants de 2 à 15 ans) ayant reçu une greffe de moelle osseuse après chimiothérapie et /ou radiothérapie corporelle totale. Granocyte a été administré à la posologie de 5 µg/kg/j.

Le critère de jugement principal était le délai de récupération d'un nombre absolu de neutrophiles $\geq 0,2 \times 10^9/L$, $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $\geq 1,0 \times 10^9/L$ pendant 3 jours consécutifs

Critères secondaires : incidence des infections documentées cliniquement et/ou microbiologiquement, durée de la neutropénie fébrile (température orale $\geq 38^\circ\text{C}$ et neutropénie $< 1 \times 10^9/L$), nombre de jours d'hospitalisation.

Résultats :

Chez 298 patients évaluable pour l'efficacité, il a été observé une diminution significative du délai médian de récupération des neutrophiles (critère principal) dans le groupe GRANOCYTE :

$\geq 0,2 \times 10^9/L$ (11 versus 15 jours, $p < 0,001$), $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (14 versus 20 jours, $p < 0,001$) et $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (16 versus 27 jours, $p < 0,001$).

La durée médiane de la neutropénie fébrile a été améliorée de 2 jours sous GRANOCYTE : 3 jours contre 5 jours sous placebo, $p = 0,014$.

La durée médiane des infections microbiologiquement documentées a été de 8 versus 12 jours ($p = 0,017$) et celle de tous types d'infections (clinique et biologique) était de 10 versus 12 jours ($p = 0,02$).

La durée de l'hospitalisation a été de 25 jours dans le groupe GRANOCYTE contre 29 jours dans le groupe placebo ($p = 0,023$).

Dans le sous groupe des patients d'âge compris entre 2 et 15 ans, le délai de récupération d'un taux de neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a été raccourci d'une semaine avec GRANOCYTE (médiane de 13 versus 20 jours avec le placebo ; $p < 0,001$).

L'incidence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes.

2/ Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique

Cinq études ont été réalisées en comparaison au filgrastim (NEUPOGEN) dont trois réalisées chez des volontaires sains (étude LRO 012 , étude GCS 306 et l'étude publiée par Fischer) et deux études des patients ayant une affection maligne (étude Watts et étude De Arriba).

Etudes chez des volontaires sains

- **étude LRO 012** : étude de phase I, randomisée chez 20 volontaires sains ayant reçu 6 jours de traitement par GRANOCYTE ou NEUPOGEN à la dose de 5 µg/kg/j. Cette posologie représente la moitié de celle recommandée par l'AMM pour NEUPOGEN pour la

1 Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A et al. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. Lancet 1994; 343: 696-700

mobilisation de CSP chez les donneurs sains (1 MU (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours). Elle ne sera pas développée ci-après.

- étude GCS 306

Etude de phase I, randomisée, croisée, en simple aveugle chez 30 volontaires sains ayant reçu 5 jours de traitement par GRANOCYTE ou NEUPOGEN (selon l'ordre de la randomisation) à la dose de 10 µg/kg/j. Après une fenêtre thérapeutique de 4 semaines, chacun d'eux a reçu l'autre G-CSF (même dose, même durée).

Au 6^{ème} jour après le début du traitement, il a été observé un nombre moyen de cellules CD34+ plus important dans le groupe GRANOCYTE que dans le groupe NEUPOGEN (pic moyen de cellules CD34+ : 103,6 cellules/µl versus 82,2 ; p < 0,0001), cependant, le nombre de CD3+, CD4+ et CD8+ n'a pas différencié entre les deux groupes.

La cytophérèse n'a pu être réalisée que chez 6 volontaires parmi les 30 inclus.

L'incidence des événements indésirables a été similaire entre les deux G-CSF (douleurs osseuses, céphalées, fatigue).

- étude publiée par Fischer²

Etude randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité du lénograstim à celle du filgrastim chez 570 donneurs en vue d'une mobilisation de progéniteurs hématopoïétiques dans le cadre d'un don pour une allogreffe.

Traitement à l'étude :

- Groupe filgrastim : 10 µg/kg/j, arrondi au flacon supérieur, pendant 5 jours, ou 6 jours si le nombre de cellules CD34+ collectées au jour 5 était insuffisant.
- Groupe lénograstim : 10 µg/kg/j, arrondi au flacon supérieur, pendant 5 jours, ou 6 jours si le nombre de cellules CD34+ collectées au jour 5 était insuffisant.

La cytophérèse a eu lieu au jour 5 (J1 = première administration de G-CSF), avec un traitement de 4 masses sanguines. Si le taux de CD34+ circulants était < 0,030 cellules x 10⁹/l, le volume traité passait alors à 6 masses sanguines.

Le nombre de cellules CD34+ / poids donneur recueillies à l'issue de la cytophérèse de J5 a été significativement plus élevé chez les donneurs ayant reçu du lénograstim que du filgrastim : 7,19 x 10⁶ versus 6,44 x 10⁶ cellules CD34+/kg, p < 0,03).

Une analyse en sous-groupe (prévue dans le protocole) en fonction du sexe des donneurs a montré une supériorité du lénograstim versus le filgrastim chez les donneurs de sexe masculin : 7,73 versus 6,88 x 10⁶ cellules CD34+/kg poids donneur dans le groupe de sexe masculin traité par filgrastim (p < 0,017). Cependant il n'a pas été observé de différence significative chez les donneurs de sexe féminin : 6,2 x 10⁶ cellules CD34+/kg poids donneur dans le groupe lénograstim versus 6,0 x 10⁶ cellules CD34+/kg poids donneur dans le groupe filgrastim.

² Superior mobilisation of haematopoietic progenitor cells with glycosylated G-CSF in male but not female unrelated stem cell donors. British Journal of Haematology. 2005 ; 130 : 740-746

Etudes chez des patients atteints d'affection maligne

Etude publiée par Watts³

Etude ouverte, non randomisée, ayant comparé les paramètres de richesse des greffons autologues recueillis après une cure de cyclophosphamide suivie soit de filgrastim, soit de lénograstim chez 101 patients déjà traités pour des lymphomes en rechute ou résistants.

L'objectif était de définir les paramètres permettant de prévoir une prise de greffe rapide après transplantation de cellules souches périphériques (CSP). La mobilisation était assurée par GRANOCYTE à la dose de 263 µg/j ou par NEUPOGEN à la dose de 10 µg/kg/j.

Il n'a pas été observé de différence entre le lénograstim et le filgrastim en termes de richesse du greffon recueilli :

CD34+ = 2,2 x10⁶/kg vs 2,1 x10⁶/kg (p = 0,7)

CMN = 2,2 x10⁸/kg vs 1,6 x10⁸/kg (p = 0,7) ;

GM-CFC = 2,7 x10⁵/kg vs 2,1 x10⁵/kg (p = 0,11).

Etude publiée par De Arriba⁴

Etude randomisée, en simple aveugle, ayant comparé l'efficacité de GRANOCYTE à celle de NEUPOGEN, administrés à une dose biologique équivalente, pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSP) chez 30 patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les patientes avaient reçu :

soit GRANOCYTE à la dose de 0,82 ± 0,02 MU/kg/j (soit 6,4 ± 0,1 µg/kg/j),

soit NEUPOGEN à la dose de 0,84 ± 0,01 MU/kg/j (soit 8,4 ± 0,1 µg/kg/j).

A dose biologique équivalente, il n'a pas été observé de différence entre les deux G-CSF en termes de nombre de progéniteurs mobilisés (CD34+ et sous populations).

Il n'a pas été observé de différence entre GRANOCYTE et NEUPOGEN pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques, en termes de population totale de cellules CD34+, concentration de cellules CD34+/38- et CD34+/DR collectées lors de la première leucophérèse, de la deuxième leucophérèse ou sur la totalité du matériel prélevé.

3.1. Conclusion

Dans l'indication « Réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle », l'évaluation de l'intérêt de GRANOCYTE est fondée sur une étude pivot comparative versus placebo chez 315 patients ayant reçu une chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse. GRANOCYTE a réduit la durée de la neutropénie d'environ une semaine ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ (14 versus 20 jours, $p < 0,001$).

L'incidence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes.

Dans l'indication « Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique », les données comparatives versus NEUPOGEN versées au dossier ont montré un léger avantage en termes de quantité de CD34+ collectées pour GRANOCYTE dans deux études chez les volontaires (étude GCS 306 et étude Fischer), cependant cet avantage n'a pas été observé dans les études réalisées chez des patients en vue d'une autogreffe (étude Watts 1997 et étude De Arriba).

3 Watts MJ, Sullivan AM, Jamieson E, Pearce R, Fielding A, Devereux S, Goldstone AH, Linch DC. Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor : an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 535-46.

4 Prospective randomized study comparing the efficacy of bioequivalent doses of glycosylated and nonglycosylated rG-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells. British Journal of Haematology, 1997 : 96 : 418-420

Au vu des données disponibles, le profil de tolérance de GRANOCYTE et NEUPOGEN semble comparable notamment pour l'incidence des douleurs osseuses.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

1/ Mobilisation des cellules souches progénitrices

La mobilisation de cellules souches progénitrices en vue d'une auto ou allogreffe concerne des affections qui engagent le pronostic vital ;

Le lénograstim (GRANOCYTE) est un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il existe une alternative médicamenteuse ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le fardeau de santé publique induit par la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) en vue d'une greffe est faible.

De même que pour NEUPOGEN, il est particulièrement attendu dans le cadre de l'allogreffe pour la spécialité GRANOCYTE un impact sur l'organisation des soins grâce à une réduction des hospitalisations du donneur et une simplification de la technique d'allogreffe. Cette simplification devrait faciliter le recours à une stratégie thérapeutique (greffe de CSP) ayant un intérêt de santé publique. GRANOCYTE apporte une réponse à un besoin de santé publique au même titre que cet autre facteur de croissance hématopoïétique.

Toutefois, compte tenu des données disponibles, l'impact populationnel attendu de ces spécialités en termes de morbi-mortalité ne peut être que faible.

En conséquence, dans cette indication, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité GRANOCYTE . Cet intérêt est faible au même titre que celui attendu pour l'autre facteur de croissance hématopoïétique ayant cette indication.

Le service médical rendu par GRANOCYTE dans cette indication est important.

2/ Réduction de la durée de neutropénie chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle

Les affections concernées par cette indication engagent le pronostic vital ;

Le lénograstim (GRANOCYTE) est un traitement à visée prophylactique ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Il existe une alternative médicamenteuse ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les affections néoplasiques avec neutropénie induite par une chimiothérapie pour greffe de moelle est faible en raison du nombre restreint de patients concernés.

La spécialité GRANOCYTE étant déjà disponible aux collectivités, le besoin de santé publique peut être considéré comme couvert et aucun impact supplémentaire n'est attendu sur la morbi-mortalité de la part de cette spécialité du fait de sa mise à disposition en ville.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité GRANOCYTE dans cette indication.

Le service médical rendu par GRANOCYTE dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication « Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe », GRANOCYTE partage le niveau d'ASMR III accordé à NEUPOGEN. Pour les deux autres indications concernées : mobilisation des cellules souches périphériques chez les patients en vue d'une autogreffe et réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées, la Commission considère que les deux facteurs de croissance, dont GRANOCYTE, ont toujours une place importante et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Patients traités par chimiothérapie myélosuppresseive suivie de greffe de moelle

Selon les Standards, Options, Recommandations (SOR) rédigés en mai 1999 (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). »⁵.

Dans l'indication mobilisation de cellules souches progénitrices en vue d'une auto ou allogreffe

Les patients greffés en cellules souches périphériques (CSP) ont une récupération hématologique plus rapide que ceux qui ont reçu une greffe de moelle osseuse (MO) (polynucléaires et surtout plaquettes), sans doute parce que le prélèvement périphérique après stimulation est plus riche en cellules souches que le prélèvement médullaire. Avec ces deux sources de greffon, le pourcentage de prise de greffe est identique tant en ce qui concerne les polynucléaires que les plaquettes. Les taux d'incidence de réactions du greffon contre l'hôte (GVH) entre les deux stratégies sont pratiquement identiques pour la GVH aiguë, plus élevé pour la GVH chronique chez les patients greffés avec des CSP après un suivi de 3 ans⁶. Les taux de survie sont approximativement les mêmes.

La cytophérèse après stimulation par les facteurs de croissance leucocytaire (GRANOCYTE ou NEUPOGEN) est une procédure plus simple à mettre en œuvre que le prélèvement de moelle osseuse : réalisable en ambulatoire, elle est faite à distance de la réinfusion, ne nécessite pas d'anesthésie générale, permet une récupération plus rapide d'un nombre de plaquettes suffisant, l'avantage étant plus réduit pour la récupération leucocytaire. Au total, les soins adjuvants sont moins importants avec les CSP qu'avec la MO, pour un résultat identique.

5 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

6 Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, et al. Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. *Haematologica* 2005;90:643-648

4.4. Population cible

Les populations cibles de GRANOCYTE ont été estimées, pour 2004, à partir des données épidémiologiques issues du rapport d'activité de prélèvement et de greffe pour l'année 2004 de l'Etablissement français des greffes (EFG), devenu en mai 2005 l'Agence de la Biomédecine⁷

1/ Patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle :
Le nombre de patients ayant subi une greffe de moelle osseuse est estimé par le nombre de greffes de moelle réalisées en 2004 qui est de 485 greffes.
La population cible dans cette indication est estimée à 485 cas par an.

2/ Patients traités dans le cadre de la mobilisation des cellules souches progénitrices en vue de réinjection.

Cette population est subdivisée en deux sous populations :

- les patients autogreffés
- les donneurs sains en vue d'une allogreffe

En considérant que la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques est réalisée sous couvert de facteurs de croissance leucocytaire, cette population a été estimée à 3 682 cas pour l'année 2004.

La population cible totale de GRANOCYTE dans ces deux indications est donc estimée à environ 4 200 cas par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 100%

⁷ Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2004. Etablissement Français des Greffes
<http://www.efg.sante.fr>