



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 février 2011

NIVESTIM 12 MU/0,2 ml, solution injectable/pour perfusion

B/1 seringue pré-remplie de 0,2 ml (CIP : 494 133-7)

B/5 seringues pré-remplies de 0,2 ml (CIP : 494 134-3)

NIVESTIM 30 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion

B/1 seringue pré-remplie de 0,5 ml (CIP : 494 136-6)

B/5 seringues pré-remplies de 0,5 ml (CIP : 494 137-2)

NIVESTIM 48 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion

B/1 seringue pré-remplie de 0,5 ml (CIP : 494 138-9)

B/5 seringues pré-remplies de 0,5 ml (CIP : 494 139-5)

HOSPIRA FRANCE

Filgrastim

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle

Code ATC : L03AA02

Date de l'AMM : 8 juin 2010

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités : présentations en boîte de 1 seringue pré-remplie
- Inscription Collectivités : présentations en boîtes de 5 seringues pré-remplies.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Filgrastim

1.2. Originalité

NIVESTIM est une spécialité biosimilaire de NEUPOGEN.

Leurs compositions qualitatives et quantitatives sont identiques (30 MU/0,5 ml et 48 MU/0,5 ml), à l'exception d'une présentation supplémentaire, particulièrement adaptée à l'utilisation en pédiatrie, pour NIVESTIM 12 MU/0,2 ml, qui n'existe pas pour NEUPOGEN.

1.3. Indications

« Le filgrastim 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 d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

La tolérance et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Le filgrastim est indiqué dans la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

L'administration à long terme du filgrastim est indiquée pour augmenter le taux de neutrophiles et réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.

Le filgrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) 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. »

1.4. Posologie

cf. RCP.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	Immunostimulants
L03A	Cytokines et immunomodulateurs
L03AA	Facteurs de croissance
L03AA02	Filgrastim

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

NIVESTIM 30 MU/0,5 ml et 48 MU/0,5 ml, solution injectable/pour perfusion, sont des biosimilaires de NEUPOGEN 30 MU/0,5 ml et 48 MU/0,5 ml solution injectable en seringue pré-remplie.

Il existe une présentation supplémentaire qui n'existe pas pour NEUPOGEN : NIVESTIM 12 MU/0,2 ml, solution injectable ou pour perfusion en seringue pré-remplie. Elle a la même concentration que le dosage 30 MU/0,5 ml mais sous un plus faible volume. Cette présentation est plus particulièrement destinée à l'usage pédiatrique.

Autres spécialités biosimilaires de NEUPOGEN :

TEVAGRASTIM 30 MU et 48 MU, solution injectable ou pour perfusion
RATIOGRASTIM 30 MU et 48 MU, solution injectable ou pour perfusion
BIOGRASTIM 30 MU et 48 MU, solution injectable ou pour perfusion
ZARZIO 30 MU et 48 MU, solution injectable ou pour perfusion

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

- lénograstim : GRANOCYTE 13 Millions UI/ ml
GRANOCYTE 34 Millions UI/ ml
poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable/perfusion en seringue pré-remplie

Indications :

« Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse 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).»

- pegfilgrastim : NEULASTA 6 mg, solution injectable.

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 myéلودysplasiques) ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 études de phase I qui ont montré la bioéquivalence entre NIVESTIM et NEUPOGEN en termes de pharmacocinétique (taux de G-CSF) et de pharmacodynamie (augmentation du nombre de polynucléaires). Ces études ne seront pas détaillées ci-après.

Une étude de phase III (GCF 071, randomisée, en double aveugle), dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence de NIVESTIM à NEUPOGEN chez des patientes ayant un cancer du sein invasif relevant d'un traitement adjuvant/néoadjuvant ou de première ligne en cas de métastase par doxorubicine/docétaxel a également été fournie.

Ces patientes avaient une espérance de vie d'au moins 6 mois et n'avaient jamais reçu de traitement par anthracyclines, taxanes ou G-CSF.

Le nombre de polynucléaires (PN) devait être d'au moins $1,5 \times 10^9/l$ à l'inclusion et le bilan hépatique et rénal devait être normal.

Les patients ont reçu soit $5 \mu g/kg$ de NIVESTIM ($n = 184$) soit $5 \mu g/kg$ de NEUPOGEN ($n = 95$). Le nombre de cycles a été de 6 au maximum. Les cycles ont été répétés toutes les 3 semaines.

Le G-CSF a été administré le jour suivant la chimiothérapie de façon quotidienne :

- jusqu'à ce que le nadir des PN soit passé et leur nombre remonté au-dessus de $3 \times 10^9/l$
- ou pendant 14 jours maximum.

Les patientes ont été suivies pendant 28 jours après la dernière dose de G-CSF et revues au 6^{ème} mois.

Le critère principal de jugement était la durée moyenne de la neutropénie sévère au cours du cycle 1 ($PN < 0,5 \times 10^9/l$). Les traitements étaient considérés comme équivalents si les bornes de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements étaient comprises dans l'intervalle ± 1 jour.

Dans la population per protocole, il a été observé 128/165 (77,6 %) neutropénies sévères dans le groupe NIVESTIM et 58/85 (68,2 %) dans le groupe NEUPOGEN.

La durée moyenne de la neutropénie sévère a été de 1,85 jour dans le groupe NIVESTIM et de 1,47 jour dans le groupe NEUPOGEN, soit une différence de 0,38 jour avec un $IC_{95\%} = [0,08 ; 0,68]$ dont les bornes sont comprises dans l'intervalle d'équivalence ± 1 jour, ce qui permet de conclure à l'équivalence entre NIVESTIM et NEUPOGEN.

3.2. Tolérance

Dans l'étude GCF 071, les profils de tolérance de NIVESTIM et de NEUPOGEN ont été similaires.

3.3. Conclusion

Dans une étude randomisée, en double aveugle, NIVESTIM a été équivalent à NEUPOGEN en termes de durée de la neutropénie sévère chez des patientes ayant un cancer du sein

invasif relevant d'un traitement adjuvant/néoadjuvant ou de première ligne en cas de métastase par doxorubicine/docétaxel. Le profil de tolérance des deux spécialités a été similaire.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Ces spécialités sont des traitements à visée prophylactique et curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (culots leucocytaires).

Le service médical rendu par les spécialités NIVESTIM est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NIVESTIM, en tant que biosimilaire, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NEUPOGEN.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

1/ Dans le cadre de la neutropénie induite par la chimiothérapie chez des patients traités pour tumeurs malignes

Prophylaxie primaire :

En 2000, l'ASCO (American Society of Oncology) recommandait l'administration du G-CSF au cours du 1er cycle chez les patients traités par chimiothérapie connue pour entraîner un taux de NF supérieur ou égal à 40 %. En avril 2005, les experts du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ont publié leurs recommandations pour l'administration du G-CSF lors d'utilisation d'une chimiothérapie connue pour entraîner un taux de NF supérieur ou égal à 20 %. Cette recommandation a été reprise par l'EORTC en 2006 (Aapro et al. 2006)¹. L'utilisation du G-CSF 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),
- Protocole COPBLAM (vincristine, bléomycine, procarbazine, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone) dans les lymphomes non hodgkiniens,

¹ Aapro MS et al for the EORTC 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 adults patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006;42:2433-53

- Protocole CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) chez les patients HIV,
- protocole MAID (mesna, doxorubicine, ifosfamide) dans les sarcomes.

Dans les autres situations, l'utilisation du G-CSF n'est pas recommandée en prophylaxie primaire, en particulier pour les chimiothérapies ayant une faible incidence de neutropénie fébrile.

En dehors de ces cas, il peut être justifié de prescrire du G-CSF dans les rares cas où le risque de complications infectieuses graves est augmenté : âge > 65 ans, neutropénie liée à la maladie, antécédents de chimiothérapie, de radiothérapie sur le pelvis ou des régions riches en moelle, un *performance status* faible ou une tumeur très avancée (Viret 2006)². Par ailleurs, le docétaxel, dont l'utilisation est croissante dans le traitement du cancer du sein, est aussi susceptible d'entraîner des neutropénies sévères.

Prophylaxie secondaire

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique 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 fébrile².

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 primaire².

2/ Patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle ou dans le cadre de la mobilisation des cellules souches progénitrices en vue de réinjection

L'administration de facteurs de G-CSF après greffe de moelle autologue permet de réduire la durée de la neutropénie, l'incidence des infections, la durée du traitement antibiotique et la durée d'hospitalisation. Dans la majorité des études avec G-CSF, il est rapporté une diminution de la durée de la fièvre³.

3/ Neutropénies chroniques sévères

La prévention des infections est le point-clé de la prise en charge de ces patients. Le traitement de première intention est antibiothérapie prophylactique, et les facteurs de croissance hématopoïétiques sont indiqués en seconde intention, en particulier le G-CSF. A long terme, son utilisation permet d'obtenir une correction de la neutropénie, une réduction des infections et une amélioration de la qualité de vie.

Les données historiques et les données du registre français montrent que l'histoire naturelle des neutropénies congénitales est marquée par un très fort risque d'infections létales, très précoces pour les formes les plus sévères. Le G-CSF est efficace pour diminuer ce risque grave. Ses effets secondaires à court terme sont modérés et s'avèrent gérables par des adaptations de posologie ou de rythme d'injections (Rapport du Registre français des neutropénies chroniques sévères, janvier 2008⁴).

4/ Neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé

² Viret F et al. G-CSF en oncologie. Bull Cancer 2006;93:463-71.

³ Bay JO et al. Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques et transplantation de cellules souches d'origine autologue ou allogénique. Bull Cancer 2006;93:473-482.

⁴ Registre français des neutropénies chroniques sévères. Evaluation de l'utilisation du G-CSF et ses effets secondaires chez les patients porteurs de neutropénies chroniques. Recommandations pour le suivi et la surveillance des patients. Rapport remis à l'Afssaps et à la HAS – janvier 2008

Depuis 1996-97, les multithérapies antirétrovirales ont considérablement modifié le statut hématologique des patients, avec une réduction de la fréquence des anémies, des neutropénies et des thrombopénies. En parallèle, a été observé une diminution du risque d'épisodes infectieux bactériens et fongiques (Tombarello, JAIDS 2000 ; 23 :145-51).

Le problème des neutropénies et de leurs conséquences infectieuses éventuelles ne se pose donc plus dans les mêmes termes qu'avant 1997, avec une réduction de l'utilisation potentielle des facteurs de croissance hématopoïétique dont le G-CSF.

Le filgrastim a montré une efficacité dans les neutropénies observées chez les patients à un stade avancé de l'infection à VIH avant l'ère des multithérapies, sans toxicité supplémentaire, le point important étant que celles-ci survenaient dans un contexte d'associations de molécules antivirales et antibiotiques hématotoxiques.

La problématique actuelle est très différente, avec une diminution de l'incidence de neutropénies sévères et durables, y compris chez les patients avancés, sauf peut-être chez les rares patients en multi-échec d'antirétroviraux (<1-5% des patients traités selon les experts).

4.4. Population cible

1/ Patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et syndromes myélodysplasiques).

La base de données GLOBOCAN⁵ indique que l'incidence annuelle des cancers a été estimée à environ 332 700 cas en France en 2008.

Les données de l'Institut National du Cancer⁶ indiquent que 244 000 patients ayant un cancer étaient traités par chimiothérapie en 2007.

Prophylaxie primaire

Les recommandations publiées par l'EORTC en 2006 préconisent l'administration du G-CSF en prophylaxie primaire chez les patients traités par chimiothérapie, connues pour entraîner un taux de neutropénie fébrile supérieur ou égal à 20%.

Cancer bronchique à petites cellules

Selon le rapport de l'INC⁷, l'incidence du cancer bronchique en France est de 30 651 cas (données 2005).

Le carcinome à petites cellules représente 20 % des cancers broncho-pulmonaires ;

Sur la base des données Louis Harris 2003, le protocole CAE est utilisé dans près de 2% des cas dans cette pathologie.

Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire est de l'ordre de 120 patients.

Lymphome non hodgkinien

Selon le rapport de l'INC, l'incidence du lymphome non hodgkinien est de 10 224 cas en France en 2005. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la population cible en prophylaxie primaire fondée sur les SOR dans cette indication.

Sarcomes

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.

⁵ <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=250>. Informations au 19/07/2010

⁶ Institut National du Cancer. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. Collection rapports & synthèses, ouvrage collectif, septembre 2010. www.e-cancer.fr

⁷ http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers.estimations_cancers, informations au 19/10/2010

Cancer du sein

Selon le rapport de l'INC, l'incidence du cancer du sein en France est de 49 814 cas ;
Le docétaxel (TAXOTERE) engendre une neutropénie fébrile dans près de 38 % des cas ;
Sur la base des données Louis Harris 2003, le docétaxel est utilisé dans près de 21 % des cas dans cette pathologie (le docétaxel ayant maintenant une utilisation en 1ère ligne, ce pourcentage doit être plus élevé).
Sur ces bases, la population cible en prophylaxie primaire est de l'ordre de 10 460 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 22 600.

Prophylaxie secondaire et utilisation curative

Compte tenu de la faiblesse des données épidémiologiques disponibles, il est difficile d'évaluer la population susceptible d'être traitée par NIVESTIM dans cette indication.

2/ Patients traités pour neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes,

La population cible est extrêmement réduite : elle serait d'environ 274 patients en France. (Registre Français des neutropénies chroniques sévères, janvier 2008³).

3/ Patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle ou dans le cadre de la mobilisation des cellules souches progénitrices en vue de réinjection

En 2008, 4 230 patients ont reçu une ou plusieurs injections de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues ou allogéniques.

Un total de 1 472 allogreffes de CSH a été réalisé chez 1 444 patients. En excluant les prélèvements sur sang de cordon (16,7 %) et de moelle (29,7 %), la proportion d'allogreffes réalisées avec des CSP est de 53,6 %. La population cible dans cette indication peut donc être estimée à environ 680 cas par an (Bilan des activités de prélèvement et de greffes en France⁸).

4/ Neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé

L'Institut de Veille Sanitaire a recensé 27 944 cas de personnes vivantes ayant développé un SIDA au 30 juin 2007.

Les nouvelles stratégies thérapeutiques sont beaucoup moins neutropéniantes qu'elles ne l'étaient auparavant. Un article publié en 1996 par Hermans et al.⁹, faisant référence à des études de 1994, rapportait que 35 à 75% des patients ayant le SIDA avaient une neutropénie tout grade confondu. Néanmoins, des études récentes tendent à montrer que cette incidence a beaucoup diminué du fait des nouvelles thérapeutiques. Ainsi, dans une étude espagnole, seulement 36 épisodes de neutropénies sévères ont été dénombrés sur une période de 6 ans¹⁰. De même, une étude française publiée en 2005¹¹ indique que la neutropénie sévère chez les patients atteints du HIV est inhabituelle.

Au total, la population cible de NIVESTIM dans cette indication est très faible, difficilement chiffrable, inférieure à 50 patients (avis d'experts).

⁸ Bilan des activités de prélèvement et de greffes en France en 2008. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/cellules>. Informations au 19/10/2010.

⁹ Hermans P., Rozenbaum W., Jou A. et al. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing in HIV infection. AIDS 1996; vol 10 N°10:1627-1633.

¹⁰ Von Wichmann MA, Camino X, Txoperena G, Arrizabalaga J, Rodriguez-Arrondo F, Iribarren JA. Administration of granulocyte colony-stimulating factor in patients infected with human immunodeficiency virus and prolonged neutropenia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001;19(1):19-23.

¹¹ Colson P, Foucault C, Mokhtari M, Tamalet C. Severe transient neutropenia associated with acute human immunodeficiency virus type 1 infection. Eur J Intern Med. 2005 Apr;16 (2):120-2.

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 dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %.