

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LONQUEx (lipegfilgrastim), facteur de croissance granulocytaire



Intérêt clinique important dans la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à NEULASTA (pegfilgrastim).

L'essentiel

- ▶ LONQUEx a l'AMM dans la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques).
- ▶ C'est un facteur de croissance granulocytaire de longue durée d'action dont l'efficacité a été démontrée dans deux études de non infériorité versus NEULASTA sur la durée de neutropénie sévère (DNS) lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie.
- ▶ Les données descriptives de l'étude de sécurité post-autorisation demandée par l'EMA ne suggèrent pas un risque de surmortalité à court terme dans le cancer du poumon non à petites cellules contrairement à ce qui avait été observé dans une autre étude clinique.

Stratégie thérapeutique

- L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients pour lesquels les facteurs de risque individuels le justifient.
- L'utilisation curative des facteurs de croissance doit se limiter uniquement aux patients présentant une neutropénie chimio-induite, qui ne répondraient pas au traitement antibiotique approprié et qui développeraient des complications infectieuses mettant le pronostic vital en jeu.
- Plusieurs G-CSF sont déjà disponibles :
 - le filgrastim (NEUPOGEN) et ses biosimilaires,
 - le lenograstim (GRANOCYTE),
 - la formulation pegylée du filgrastim, le pegfilgrastim (NEULASTA), et ses biosimilaires, améliorant la commodité d'emploi du filgrastim et la qualité de vie des patients en allongeant la demi-vie : une injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une injection quotidienne.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

LONQUEx (lipegfilgrastim) est une option thérapeutique au même titre que NEULASTA (pegfilgrastim) dans la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) avec un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% selon les facteurs de risque individuels.

Données cliniques

- Deux études d'efficacité, randomisées, ont démontré la non-infériorité de lipegfilgrastim versus pegfilgrastim sur la durée de neutropénie sévère (DNS) lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie :
 - Etude XM22-03, chez 202 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II à haut risque, III ou IV et traité par une chimiothérapie cytotoxique avec une différence entre les traitements de -0,218 jour, IC95% = [-0,498 ; 0,062] soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1 jour, seuil de non-infériorité prédéfini.

- Etude XM22-ONC-305 chez les patients âgés ayant un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B agressif et traités par un protocole R-CHOP-21 avec une différence de DNS entre les traitements de -0,3 jours IC95% = [-0,70 ; 0,19]) soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1 jour, seuil de non-infériorité prédéfini.

- Une étude de phase III XM22-04 comparative, randomisée versus placebo en double aveugle, ayant inclus des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avait suggéré une mortalité plus élevée à court terme (J85) avec le lipegfilgrastim (12,5 %, 31/248 patients) qu'avec le placebo (7,2%, 9/125 patients). Les patients inclus dans cette étude avaient un risque de neutropénie fébrile plus faible que la population de l'AMM, cette étude n'avait donc pas été retenue pour la démonstration d'efficacité de lipegfilgrastim. Suite à ce signal de surmortalité, une étude de sécurité clinique post-autorisation (PASS, XM22-ONC-40041), requise par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM, a été réalisée afin de collecter des données sur l'utilisation du lipegfilgrastim ou du pegfilgrastim ou d'un placebo notamment sur la progression de la maladie et la mortalité chez des patients ayant un cancer du poumon, non à petites cellules de stade IIIB/IV. Dans cette étude portant sur 303 patients, l'analyse des courbes de Kaplan-Meier a montré un délai médian de survie sans progression par analyse centralisée de 5,9 mois (IC 95% [5,20 ; 7,90]) dans le groupe lipegfilgrastim, de 4,6 mois (IC 95% [4,10 ; 5,80]) pour le groupe pegfilgrastim et de 5,8 mois (IC 95% [5,20 ; 7,10]) dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 11,7 mois (IC 95% [9,60 ; 14,50]) dans le groupe lipegfilgrastim, de 10,7 mois (IC 95% [9,10 ; 14,80]) dans le groupe pegfilgrastim et de 11,9 mois (IC 95% [10,00 ; 14,80]) dans le groupe placebo. Les données descriptives (absence d'hypothèse statistique émise dans le plan d'analyse statistique) de cette nouvelle étude de sécurité post-autorisation demandée par l'EMA ne suggèrent pas un risque de surmortalité à court terme dans le cancer du poumon non à petites cellules contrairement à ce qui avait été observé dans l'étude clinique XM22-04.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LONQUEx est important.
- LONQUEx n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à NEULASTA (pegfilgrastim).
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 septembre 2019 (CT-17679) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »