

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****18 septembre 2019***Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019****lipegfilgrastim*****LONQUEX 6 mg, solution injectable****B/1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 275 889 9 0)**

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	L03AA14 (facteurs de croissance granulocytaire)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Lonquex est indiqué chez l'adulte pour 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). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de non-infériorité de LONQUEX (lipegfilgrastim) par rapport au NEULASTA (pegfilgrastim) sur la durée de neutropénie sévère lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie, dans 2 études cliniques, - l'absence de donnée démonstrative sur la réduction d'épisodes de neutropénie fébrile, <p>la Commission considère que LONQUEX (lipegfilgrastim) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NEULASTA (pegfilgrastim).</p>
ISP	LONQUEX (lipegfilgrastim) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/07/2013, rectificatifs d'AMM avec modifications des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP entre 2013 et août 2019 (cf. rubrique 013 Annexe) Lors de l'octroi de l'AMM, une étude de sécurité post-autorisation (PASS), a été demandée par l'EMA (étude XM22-ONC-40041 décrite dans cet avis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunomodulateurs L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance granulocytaire L03AA14 lipegfilgrastim

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité LONQUEX 6 mg, solution injectable – seringue (verre) 0,6 ml, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

Le lipegfilgrastim, principe actif de LONQUEX, est un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) à longue durée d'action indiqué pour 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.

Le laboratoire avait fait une première demande d'inscription évaluée par la Commission de la transparence dans son avis du 28 mai 2014. Celle-ci avait octroyé un service médical rendu (SMR) insuffisant à LONQUEX et avait précisé que : « Compte tenu de l'absence d'avantage en termes d'efficacité par rapport à son comparateur (pegfilgrastim), et d'un risque de surmortalité à court terme en cas d'utilisation chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. »

Dans le cadre de sa nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a notamment fourni les résultats finaux de l'étude de sécurité post-autorisation XM22-ONC-40041 comportant une évaluation des risques de progression de la maladie et de mortalité associés à LONQUEX chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique, conformément à ce qui était requis par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM¹.

¹ Demande de l'EMA : évaluation supplémentaire des risques de progression de la maladie et de mortalité associés à LONQUEX chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique. Les risques doivent être déterminés par rapport à un comparateur établi et à un placebo et une évaluation objective de la progression de la maladie doit être effectuée. Un modèle clinique disposant d'une sensibilité adéquate doit être sélectionné pour l'évaluation des risques ci-dessus.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lonquex est indiqué chez l'adulte pour 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). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Lonquex doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans les domaines de l'oncologie ou de l'hématologie.

Posologie

Il est recommandé d'utiliser une dose de 6 mg de lipegfilgrastim (une seringue préremplie de Lonquex) lors de chaque cycle de chimiothérapie, en l'administrant environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques, qui incluaient un nombre limité de patients âgés, en ce qui concerne les profils d'efficacité ou de sécurité du lipegfilgrastim. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les données actuellement disponibles sont décrites [dans le RCP] à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les données actuellement disponibles sont décrites [dans le RCP] à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lonquex chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites [dans le RCP] aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.»

05 BESOIN MEDICAL

Les chimiothérapies cytotoxiques présentent un risque important de toxicité du système hématopoïétique et peuvent provoquer l'apparition de neutropénies sévères et prolongées. Ces neutropénies chimio-induites sont à l'origine de complications infectieuses nécessitant l'hospitalisation du patient et sont susceptibles d'engager le pronostic vital².

Pour rappel, les neutropénies sont définies comme un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à $1,5 \times 10^9$ /L ; la neutropénie fébrile est, elle, définie par un NAN inférieur à $0,5 \times 10^9$ /L accompagné de fièvre (température corporelle axillaire supérieure à 38,5°C pendant au moins une heure) ou de signes cliniques de sepsis³.

² LONQUEX: EPAR (European public assessment report). 2013

³ Aapro MS, Bohlius J et al. 2010 update of 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 2011; 47:8-32.

Ces neutropénies représentent une des toxicités majeures des traitements par chimiothérapie anticancéreuse. Elles sont la principale cause de réduction de dose ou d'allongement du délai entre deux cycles de chimiothérapie, ce qui compromet leur efficacité.

La mise à disposition du premier facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), le filgrastim (NEUPOGEN, AMM octroyée en 1991), a représenté une avancée majeure dans la réduction de la durée des neutropénies chimio-induites et de leur intensité.

La mise à disposition d'un nouveau G-CSF, le lenograstim (GRANOCYTE, AMM octroyée en 1993) et plus récemment de biosimilaires du filgrastim a permis d'introduire des alternatives thérapeutiques.

La formulation pegylée du filgrastim (NEULASTA, AMM octroyée en 2002), et plus récemment ces biosimilaires a amélioré la commodité d'emploi du filgrastim et la qualité de vie des patients en allongeant sa demi-vie : une injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une injection quotidienne.

L'utilisation des G-CSF en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO⁴), l'European Society for Medical Oncology (ESMO⁵) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC³) (Figure 2) 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 (notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumorale médullaire, traitement antérieur extensif dont irradiation large, polychimiothérapie).

Le besoin médical dans la réduction de la durée, de l'intensité et de l'incidence des neutropénies chimio-induites est partiellement couvert avec les autres G-CSF, et il persiste un besoin à disposer de traitements plus efficaces.

⁴ Smith T.J., Bohkle K. et al. Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors update: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. ASCO 2015; 33:3199-212.

⁵ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21:248-51

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de LONQUEX (pegflgrastim) sont tous les facteurs de croissance de la lignée granuleuse (y compris les biosimilaires) partageant la même indication.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
filgrastim : NEUPOGEN et biosimilaires					
NEUPOGEN (filgrastim) Amgen S.A.S	« [...] 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 [...] »	17/07/1991 (inscription collectivités)	Important	Amélioration du service médical rendu de type I = produit d'innovation majeure.	Oui
		14/12/2005 (inscription sécurité sociale)	Important	ASMR I : L'administration de NEUPOGEN à des patients atteints de cancer ou de neutropénies chroniques sévères (congénitales, cyclique ou idiopathique) a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur. A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont NEUPOGEN, ont toujours une place importante dans les différentes indications et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.	Oui
		RI 17/02/2016	Important	-	Oui
		16/02/2011	Important	ASMR V par rapport à NEUPOGEN.	Oui
		10/12/2008	Important	ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN.	Oui
		04/03/2009	Important	ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN	Oui
NIVESTIM Hospira France		24/06/2009	Important	ASMR V par rapport aux spécialités NEUPOGEN	Oui
RATIOGRASTIM ⁶ Teva Santé					
TEVAGRASTIM Teva Santé					
ZARZIO Sandoz					

⁶ La spécialité RATIOGRASTIM n'est plus commercialisée.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ACCOFIL Accord Healthcare France		15/04/2015	Important	ASMR V par rapport à NEUPOGEN.	Oui
GRASTOFIL EG Labo – Laboratoire Eurogenerics		01/10/2014	Important	ASMR V par rapport à NEUPOGEN.	Oui
FILGRASTIM HEXAL Hexal AG		Non évalué	Non attribué	Non attribué	Non
lenograstim					
GRANOCYTE (lénograstim) Chugai Pharma France	Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez des patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.	04/11/2009	Important	ASMR I : L'administration des facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE à des patients atteints de cancer, a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur. A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTEO, ont toujours une place importante dans la réduction des neutropénies sévères induites par les chimiothérapies, et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.	Oui
pegfilgrastim : NEULASTA et biosimilaires					
NEULASTA (pegfilgrastim) Amgen S.A.S	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)	03/09/2008	Important	ASMR I : NEULASTA partage avec NEUPOGEN (filgrastim) l'ASMR de niveau I 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 pégylée de filgrastim : injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une administration quotidienne (11 en moyenne) d'où	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
				moins recours à du personnel infirmier, absence de nécessité du contrôle répété de la numération formule sanguine.	
PELGRAZ <i>Accord Healthcare France</i>		17/10/2018	Important	ASMR V par rapport au médicament biologique de référence, NEULASTA 6 mg solution injectable.	Oui
PELMEG <i>Mundipharma SAS</i>		23/01/2019	Important	ASMR V par rapport au médicament biologique de référence, NEULASTA 6 mg solution injectable.	Oui
ZIEXTENZO <i>Sandoz SAS</i>		05/12/2018	Important	ASMR V par rapport au médicament biologique de référence, NEULASTA 6 mg solution injectable.	Oui
FULPHILA <i>Mylan</i>		En cours d'évaluation	Non attribué	Non attribué	Non
UDENYCA <i>ERA Consulting GmbH</i>		Non évalué	Non attribué	Non attribué	Non

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LONQUEx sont tous ceux cités dans le tableau, y compris les biosimilaires.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM. Pour l'Ecosse, restreint aux situations où un G-CSF de longue durée d'action est approprié.
Allemagne	Oui (01/09/2013)	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui (03/02/2014)	Indication de l'AMM
Belgique	Oui (01/08/2014)	Indication de l'AMM Le remboursement a été étendu à la prévention primaire depuis le 1 ^{er} août 2018.
Espagne	Oui (01/08/2014)	Indication de l'AMM
Italie	Oui	Indication de l'AMM

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis	28 mai 2014 (inscription)
Indication	«Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). »
SMR	« Compte tenu de ces éléments (non-infériorité uniquement démontrée en termes d'efficacité, incertitude quant au risque de décès précoce dans le cancer du poumon non à petites cellules, existence d'alternatives médicamenteuses), la Commission considère que le service médical rendu par LONQUEX <u>est insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. »
ASMR	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Pour rappel, le laboratoire avait fourni une étude d'efficacité lors de sa demande initiale évaluée par la Commission de la transparence le 28 mai 2014. Il s'agissait de l'étude XM22-03, étude de non-infériorité, randomisée, en double-aveugle, versus NEULASTA (pegfilgrastim) en termes de durée de neutropénie sévère au 1^{er} cycle de chimiothérapie, réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein de stade II à haut risque, III ou IV. Les résultats de cette étude sont rappelés dans cet avis. La présentation exhaustive de l'étude est disponible dans l'avis de la Commission du 28 mai 2014.

A l'appui de sa nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a fourni 2 nouvelles études d'efficacité :

- une étude en pédiatrie (XM22-08) réalisée dans le sarcome d'Ewing ou le rhabdomyosarcome. Cette étude n'est pas présentée étant donné que l'utilisation en pédiatrie est hors AMM.
- l'étude XM22-ONC-305, de phase IIIb, randomisée, multicentrique, en ouvert, de non-infériorité de LONQUEX (lipegfilgrastim) versus NEULASTA (pegfilgrastim) en termes de durée de neutropénie sévère chez des patients âgés, présentant un lymphome non hodgkinien à cellules B agressif et traités par un protocole R-CHOP-21⁷. Cette étude est présentée ci-après.

9.1.1 Rappel des données évaluées par la Commission dans son avis du 28 mai 2014 (étude de la non-infériorité du lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim dans le cancer du sein (XM22-03))

Une étude de non-infériorité, randomisée, en double-aveugle, comparative versus NEULASTA (pegfilgrastim), avec comme critère de jugement principal la durée de neutropénie sévère (DNS) au 1^{er} cycle de chimiothérapie a été réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stades II à haut risque, III ou IV⁸ et traitées par une chimiothérapie cytotoxique.

Un total de 202 patients a été randomisé (population ITT) selon un ratio 1 :1 soit 101 patients par groupe de traitement.

Les résultats ont été analysés dans la population en per protocole (PP) définie par les patients randomisés pour lesquels aucune violation majeure du protocole n'a eu lieu pendant la durée de l'étude. La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des DNS au 1^{er} cycle entre les deux groupes de traitement était inférieure à 1 jour.

⁷ Le protocole R-CHOP-21 correspond à l'administration de 5 médicaments (rituximab, cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, vincristine et prednisone) sur plusieurs cycles de 21 jours.

⁸ Breast cancer staging - American Joint Committee on Cancer. Disponible en ligne : [URL]: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Cancer%20Staging%20Poster%20Picture%20Library/BreastPoster1.jpg>

Groupement en stades

Stade 0 : TisN0M0

Stade I : T1N0M0

Stade IIa : T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0

Stade IIb : T2N1M0, T3N0M0

Stade IIIa : T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0

Stade IIIb : T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0

Stade IIIc : n'importe quel T, N3M0

Stade IV : n'importe quel T et N, M1

Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre les populations en ITT et en PP, et également entre les deux groupes de traitement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction du stade de cancer du sein sont présentées dans le Tableau 1. Les patientes étaient âgées en moyenne d'environ 50,5 ans avec un poids moyen d'environ 73,5 kg.

Tableau 1: Caractéristiques et évaluation du cancer du sein dans chaque groupe de traitement

	pegfilgrastim 6 mg N=	lipegfilgrastim 6 mg N=
Stade (n (%))		
II à haut risque	36 (35,6)	39 (38,6)
III	45 (44,6)	48 (47,5)
IV	20 (19,8)	14 (13,9)
Indice fonctionnel ECOG* (n (%))		
0	47 (46,5)	45 (44,6)
1	54 (53,5)	56 (55,4)
2	0	0

La non-infériorité du lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim a été démontrée sur la DNS au cours du 1^{er} cycle (critère de jugement principal), avec une différence de -0,218 jours entre les groupes, IC_{95%} = [-0,498 ; 0,062], dans la population per protocole : la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence des DNS au 1^{er} cycle entre les deux groupes de traitement a été inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (1 jour) (Cf Tableau 2).

L'analyse principale a été réalisée sur la population en PP (94 patients dans chaque groupe de traitement). Les résultats de la population en ITT ont été similaires à ceux de la population en PP.

Tableau 2: Critère de jugement principal (durée de la neutropénie sévère au cours du cycle 1) dans la population per protocole

	pegfilgrastim 6 mg N = 94	lipegfilgrastim 6 mg N = 94
DNS moy ± écart-type [jours]	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,9
Moyenne de la différence des moindres carrés et IC 95 %	-0,218 IC 95 % = [-0,498 à 0,062]	
p-value	0,1260	

Les critères de jugements secondaires ont été explorés sans hiérarchisation et donc sans analyse statistique robuste (détail des résultats dans l'avis de la Commission du 28 mai 2014).

9.1.2 Nouvelles données : étude de la non-infériorité de lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim dans le lymphome non hodgkinien (XM22-ONC-305)

Etude de non-infériorité de lipegfilgrastim versus pegfilgrastim dans le lymphome non hodgkinien (XM22-ONC-305)	
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non-infériorité de lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim sur la durée de neutropénie sévère (DNS) chez les patients âgés ayant un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B agressif et traités par un protocole R-CHOP-21
Méthode	Phase IIIb, étude de non-infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte, comparative lipegfilgrastim versus pegfilgrastim
Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 65 à 85 ans - LNH à cellules B agressif, confirmé par histologie - Chimiothérapie planifiée avec au moins 6 cycles de R-CHOP-21 - ECOG ≤ 2 - Espérance de vie de 3 mois minimum - NAN ≥ 1,5 x 10⁹/L (nombre absolu de neutrophiles)

	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ - Hémoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dL}$
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Autre chimiothérapie dans les 3 mois précédents, seul le traitement pré-phase avant de débiter le protocole R-CHOP était autorisé - Chirurgie importante, biopsie, lésions traumatiques dans les 28 jours avant le début de la chimiothérapie - Troubles cardiaques tels que : insuffisance cardiaque avec un stade NYHA⁹ ≥ 2, angor instable ou débiter, infarctus du myocarde survenu moins de 6 mois avant le début de la chimiothérapie, arythmie cardiaque nécessitant un traitement anti-arythmique, hypertension non contrôlée - Événement thromboembolique artériel ou veineux, tel que : AVC, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire dans les 6 mois avant le début de la chimiothérapie
Groupes de traitement	<p>Patients randomisés (schéma 1 :1) pour recevoir soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lipegfilgrastim 6 mg (LONQUEX) - pegfilgrastim 6 mg (NEULASTA) <p>La dose de 6 mg de lipegfilgrastim et de pegfilgrastim, correspond aux recommandations des RCP.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Les patients inclus pouvaient recevoir jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie R-CHOP-21. Chaque cycle se déroulait sur une durée de 21 jours, comme suit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rituximab 375 mg/m² (J1) - cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² (J2) - prednisone 100 mg par voie orale (J2 à J6) - Le lipegfilgrastim ou pegfilgrastim était administré à J3 de chaque cycle de chimiothérapie, après mesure de la température du patient. <p>Une visite de suivi était réalisée 270 jours après avoir reçu la 1^{ère} dose de chimiothérapie.</p>
Critère de jugement principal	<p>Durée de neutropénie sévère (DNS) au cours du 1er cycle de chimiothérapie correspondant au nombre de jours après la chimiothérapie avec NAN $<0,5 \times 10^9/L$.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence des neutropénies fébriles par cycle (définition stricte avec notamment température $\geq 38,5^\circ\text{C}$ et NAN $<0,5 \times 10^9/L$) par cycle - Incidence des neutropénies fébriles par cycle (définition non stricte avec notamment température $\geq 38^\circ\text{C}$ et NAN $<1 \times 10^9/L$) - Incidence des neutropénies très sévères au cycle 1, définis comme le pourcentage de patients ayant au moins 1 valeur de NAN $<0,1 \times 10^9/L$ - Incidence des neutropénies sévères (grade 4) au cycle 1 définis comme le pourcentage de patients ayant au moins 1 valeur de NAN $<0,5 \times 10^9/L$ - Profondeur du NADIR du NAN au 1^{er} cycle - Proportion de patients au 1^{er} cycle avec des neutropénies sévères d'une durée <1 jour, <2 jours, <3 jours ou ≥ 3 jours. - Incidence des hospitalisations par cycle à cause des neutropénies fébriles - Tolérance - Questionnaire de qualité de vie EORTC-QLQ-C30 et FACT-N
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Sur la base des données d'une étude de Grigg et al¹⁰, avec le pegfilgrastim, le filgrastim et un placebo, 1000 simulations de Monte-Carlo ont été réalisées à partir du modèle de régression de Poisson pour étudier le nombre de patients nécessaire en fonction de la différence attendue de DNS et la puissance qui en résulte. Dans cette étude, la DNS médiane avec pegfilgrastim était d'environ 1,5 jour. Le Tableau 3 présente les hypothèses testées par le laboratoire en considérant 10 % de patients perdus de vue.</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires retenus par le laboratoire était de 50 patients par groupe, associé à une puissance statistique comprise entre 85,4 % et 88 %.</p>

⁹ The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.

¹⁰ Grigg A, Solal-Celigny P et al. Openlabel, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2003; 44:1503-8.

Tableau 3: Simulation de Monte-Carlo pour le calcul du nombre de patients nécessaires avec le modèle de régression de Poisson.				
lipegfilgrastim		pegfilgrastim	Puissance de la différence	
DNS moyenne [jours]		DNS moyenne [jours]	Groupe n= 75	Groupe n= 50
1,50		1,35	97,3 %	88 %
1,75		1,60	95,7 %	85,4 %

Analyse statistique	Populations d'analyse :
	<ul style="list-style-type: none"> - Patients en intention de traiter (ITT) correspondant à l'ensemble des patients randomisés - Population per protocol (PP), ensemble des patients randomisés, sans violation du protocole - Population de tolérance, correspondant à l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude
	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal était prévue lorsque tous les patients avaient terminé l'étude.</p> <p>Pour conclure à une non-infériorité, la différence de DNS entre le groupe lipegfilgrastim et le groupe pegfilgrastim devait être inférieure à 1 jour, soit la borne supérieure de l'IC 95% < 1. La comparaison statistique entre le groupe lipegfilgrastim et le groupe pegfilgrastim était faite à partir du modèle de régression de Poisson.</p> <p>Le critère de jugement principal était évalué dans la population PP. Une analyse sur la population ITT était aussi prévue, ainsi qu'une analyse de sensibilité, avec un modèle de covariance ANCOVA.</p>
	<p>Critères de jugements secondaires :</p> <p>Les critères secondaires sont présentés à titre exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.</p>

Résultats :

Au total, 101 patients ont été randomisés. Cependant 2 patients ont été exclus après avoir reçu la chimiothérapie, sans recevoir le traitement à l'étude (groupe de traitement non précisé), à cause de problème de stabilité d'un traitement à l'étude.

Sur 99 patients inclus, le nombre de patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance) était de 96/99 (97 %), la population PP était de 85/99 (86 %) et 83/99 (84 %) patients ont fini l'étude.

L'âge médian des patients était de 75 ans et 51 % des patients étaient des femmes.

► Durée de neutropénie sévère (DNS) au cours du 1er cycle de chimiothérapie, critère de jugement principal

La non-infériorité du lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim a été démontrée dans la population PP, comme prévu au protocole, avec une DNS moyenne dans le groupe lipegfilgrastim (n= 41) de 0,8 (± 0,92) jours, et dans le groupe pegfilgrastim (n = 44) de 0,9 (± 1,11) jours, correspondant à une différence de moyenne ajustée de la DNS au 1^{er} cycle de -0,3 jour (IC 95%= [-0,70 ; 0,19], p-value non disponible, soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (1 jour).

Les résultats dans la population ITT étaient concordants avec ceux observés dans la population PP.

► Parmi les critères de jugement secondaires

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères secondaires sont considérés exploratoires et sont fournis dans le Tableau 4 à titre indicatif.

Tableau 4: Résultats pour les critères secondaires de l'étude XM22-ONC-305 dans la population PP

Critères de jugement secondaire	pegfilgrastim N=44	lipegfilgrastim N=41
Incidence des neutropénies fébriles - définition stricte*, n (%)	1 (2)	1 (2)
Incidence des neutropénies fébriles - définition non stricte** n (%)	2 (5)	5 (12)
Incidence des neutropénies très sévères au cycle 1, n (%)	8 (18)	5 (12)
Incidence des neutropénies sévères au cycle 1, n (%)	23 (52)	21 (51)
DNS catégorisée au cycle 1, n (%)		
<1 jour	21 (48)	20 (49)
< 2 jours	32 (73)	34 (83)
< 3 jours	39 (89)	38 (93)
≥ 3 jours	5 (11)	3 (7)
Médiane du plus bas NAN (NADIR) au cycle 1 (x 10 ⁹ /L)	1,1937 ± 1,92099	1,0012 ± 1,35637
Incidence des hospitalisations par cycle à cause des NF, n (%)***	1/44 (2)	5/41 (12)

* définition stricte : avec notamment température ≥ 38,5°C et NAN <0,5 x 10⁹/L

** définition non stricte : avec notamment température ≥ 38 °C et NAN <1 x 10⁹/L

*** Toutes les hospitalisations ont eu lieu lors du cycle 1.

09.2 Qualité de vie

Dans l'étude de non-infériorité de lipegfilgrastim versus pegfilgrastim sur la durée de neutropénie sévère dans le lymphome non hodgkinien (XM22-ONC-305), les questionnaires EORTC QLQ-C30 et FACT-N ont été utilisés.

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

09.3 Tolérance

De nouvelles données ont été fournies par le laboratoire :

- Une étude de sécurité post-autorisation (XM22-ONC-40041), multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec pour objectif de collecter des données comparatives notamment sur la progression de la maladie chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dans 3 groupes recevant soit le lipegfilgrastim, le pegfilgrastim ou un placebo. Cette étude a été réalisée conformément à ce qui était requis par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM. L'étude est présentée, bien que la portée de ses résultats soit limitée par l'absence d'hypothèse statistique établie, ne permettant pas de réaliser une comparaison robuste entre les 3 groupes.
- une étude de cohorte observationnelle, multicentrique, prospective chez des patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour des tumeurs solides ou hématologiques en pratique clinique courante (étude TEVA-LEOS-PE). Seules les données de tolérance sont présentées, étant donné les limites méthodologiques de l'étude.
- Une étude observationnelle, multicentrique chez des patients traités par chimiothérapie cytotoxique en pratique clinique courante (étude TV44689-ONC-40004). Seules les données de tolérance sont présentées, étant donné les limites méthodologiques de l'étude.

Les données de tolérance déjà présentées lors de la demande initiale d'inscription et examinées par la Commission du 28 mai 2014 sont rappelées succinctement.

9.3.1 Données issues des études cliniques

9.3.1.1 Rappel des données de tolérance évaluées par la Commission dans son avis du 28 mai 2014

► Etude XM22-03

Cette étude ayant inclus 202. patients a démontré la non-infériorité du lipegflgrastim par rapport au pegfilgrastim sur la durée de neutropénie sévère au cycle 1 de chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II à haut risque, III ou IV et traité par une chimiothérapie cytotoxique.

Le résumé des données de tolérance évaluées est le suivant :

« Les résultats de tolérance ont été analysés dans la population en ITT.

Les effectifs de la population en ITT sont les suivants :

- groupe pegfilgrastim : n = 101
- groupe lipegfilgrastim : n = 101

Le pourcentage d'événements indésirables a été de 98% (99/101 patients) dans le groupe pegfilgrastim et de 99% (100/101 patients) dans le groupe lipegfilgrastim.

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 25,7% (26/101) dans le groupe pegfilgrastim et de 27,7% (28/101) dans le groupe lipegfilgrastim.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été :

- douleurs osseuses (9,9% (10/101) dans le groupe pegfilgrastim versus 12,9% (13/101) dans le groupe lipegfilgrastim),
- myalgies (5,0% (5/101) vs 6,9% (7/101)),
- érythème (3,0% (3/101) vs 5,9% (6/101)),
- arthralgies (0,0% vs 3,0% (3/101)),
- nausées (3,0% (3/101) vs 2,0% (2/101)).

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 2% (2/101) avec le pegfilgrastim et de 3% (3/101) dans le groupe lipegfilgrastim.

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable liés au traitement a été de 1% (1/101) avec le pegfilgrastim. Aucun arrêt de traitement pour événement indésirable lié au traitement n'a eu lieu dans le groupe lipegfilgrastim.

Des événements indésirables sévères (grades 3-4) ont été rapportés chez 34,7% des patients (35/101) dans le groupe pegfilgrastim et chez 25,7% des patients (26/101) dans le groupe lipegfilgrastim. Les principaux ont été : neutropénie (21,8% vs 15,8%), alopecie (9,9% vs 8,9%), leucopénie (3,0% vs 5,0%), neutropénie fébrile (3,0% vs 1,0%), anémie (1,0% vs 2,0%).

Des événements indésirables sévères (grades 3-4) liés au traitement ont été rapportés chez 2 patients dans le groupe pegfilgrastim (1 cas de neutropénie et 1 cas de tachycardie paroxystique) et chez 1 patient dans le groupe lipegfilgrastim (1 cas d'épistaxis).

Un décès a été signalé au cours de l'étude dans le groupe lipegfilgrastim, suite à une entérocolite de grade 4, ce décès n'a pas été imputé au traitement. Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe pegfilgrastim. »

► Analyse des données de tolérance des études XM22-03, XM22-02-INT, XM22-04 selon l'EPAR

La sécurité du lipegfilgrastim a été initialement évaluée (comme mentionné dans l'EPAR et le RCP) sur la base des résultats 3 études cliniques :

- l'étude de phase III, XM22-03 décrite ci-avant ;
- l'étude de phase II, XM22-02-INT comparative, randomisée versus pegfilgrastim en double aveugle.
- l'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 cellules¹¹.

La Commission a pris en compte l'analyse des données de tolérance de ces trois études, telles que décrites dans le résumé de l'EPAR²:

« Un total de 783 patients ont été randomisés dans les trois études, 503 patients ont été traités par lipegfilgrastim (dont 399 par lipegfilgrastim à la dose de 6 mg), 155 par pegfilgrastim et 125 par placebo.

Dans l'étude XM22-04 versus placebo la mortalité a été plus élevée à court terme (J85) avec le lipegfilgrastim : 12,5 % (31/248 patients) qu'avec le placebo : 7,2% (9/125 patients). Ces décès ont été, le plus fréquemment, consécutifs à la survenue d'un événement indésirable en lien avec la pathologie (cancer du poumon non à petites cellules) ou la progression de la pathologie maligne. A 1 an, la mortalité entre les deux groupes était similaire : 44% versus 44,7%.

Ce signal n'a pas été identifié dans l'étude XM22-03 (Cancer du sein). La littérature (selon l'EPAR) rapporte la présence de récepteurs du G-CSF à la surface de différentes cellules tumorales, par conséquent une hypothèse selon laquelle le G-CSF pourrait accélérer la progression du processus malin dans certains cancers non-hématopoïétiques, dont le cancer du poumon non à petites cellules, a été émise. Une incertitude subsiste quant à l'impact de ce produit ou d'un effet de classe sur la progression de la pathologie maligne, par conséquent, le CHMP a requis la mise en place d'une étude de sécurité clinique post-autorisation avec pour objectif de fournir une évaluation supplémentaire des risques de progression de la maladie et de mortalité associés au lipegfilgrastim chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique. »

9.3.1.2 Nouvelles données de tolérance : étude de sécurité post-autorisation sur les risques de progression de la maladie et de mortalité associés à LONQUEX

L'étude de sécurité post-autorisation (XM22-ONC-40041) a été réalisée pour répondre aux exigences de l'EMA au moment de l'AMM^{1,2}.

Etude de sécurité post-autorisation (XM22-ONC-40041) étude non publiée	
Objectif principal de l'étude	Collecter des données comparatives notamment sur la progression de la maladie et la mortalité chez des patients ayant un cancer du poumon épidermoïde ou non-épidermoïde, non à petite cellules (CPNPC) de stade IIIB/IV recevant du lipegfilgrastim ou pegfilgrastim ou un placebo.
Méthode	Phase IV, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec 3 groupes de traitements sans hypothèse statistique prévue pour la comparaison entre les 3 groupes.
Parmi les critères d'inclusion	- Patient âgé de 18 à 75 ans ; - CPNPC, épidermoïde ou non, confirmé par histologie ou cytologie, non résécable, avancé ou métastatique (stade IIIB/IV d'après la classification de

¹¹ Au cours de l'étude XM22-04, les patients ont reçu une chimiothérapie à base de cisplatine 80mg/m² et d'étoposide 120 mg/m². Cette association de chimiothérapie présente un risque de neutropénie fébrile de 8 à 18% et a permis l'utilisation d'un groupe placebo telles que les recommandations de l'EMA le préconisaient. En revanche, cette population ne correspondait pas à la population définie dans les recommandations européennes comme requérant un traitement préventif par G-CSF (car le seuil de risque de neutropénies fébriles doit être ≥ 20 % pour nécessiter l'utilisation d'un G-CSF en l'absence d'autres facteurs de risques), cette étude n'a donc pu être prise en compte dans l'évaluation des données d'efficacité du lipegfilgrastim.

	<p><i>l'American Joint Committee on Cancer</i>) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologie évaluable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) version 1.1 ; - Patient naïf ou ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante il y a plus de 12 mois ; - Patient pouvant recevoir jusqu'à 6 cycles de traitement pré-défini cisplatine/pemetrexed ou cisplatine/docétaxel ou paclitaxel/cisplatine. - Espérance de vie de 18 semaines minimum (évaluation de l'investigateur) - ECOG \leq 2 - NAN \geq 1,5 x 10⁹/L (nombre absolu de neutrophiles)
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition préalable au lipegfilgrastim, pegfilgrastim, lenograstim ou tout autre G-CSF dans le cadre d'une étude clinique dans les 6 mois précédents la randomisation, - Participation à une étude clinique récente (< 30 jours ou < 5 demi-vies du produit étudié) - Hypersensibilité connue au filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, cisplatine, pemetrexed, docétaxel ou paclitaxel.
Groupes de traitement	<p>Randomisation des patients selon le schéma 1 :1 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipegfilgrastim 6 mg (LONQUEX), injection SC - Pegfilgrastim 6 mg (NEULASTA), injection SC - Placebo, injection SC <p>La dose de 6 mg lipegfilgrastim et de pegfilgrastim, correspond aux recommandations des RCP.</p> <p>Stratification selon le type de chimiothérapie, l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non), le statut fumeur (fumeurs anciens ou actuels, non-fumeur) et le statut ECOG (0 ou \geq 1).</p>
Déroulement de l'étude	<p>A l'inclusion, sur une période de temps allant de 14 jours à 3 jours avant de recevoir la chimiothérapie, plusieurs examens étaient réalisés notamment une tomodensitométrie de la poitrine, l'abdomen, le pelvis, du squelette.</p> <p>Une IRM du squelette était réalisée en cas de suspicion de lésions non visualisables avec la tomodensitométrie. La mesure des lésions était faite selon les critères RECIST version 1.1.</p> <p>Les patients randomisés dans les 3 groupes de traitement, recevaient jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie IV, recommandés par l'ESMO¹² à environ 3 semaines d'intervalle avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatine 75 mg/m² de surface corporelle et pemetrexed 500 mg/m² de surface corporelle le 1er jour de chaque cycle. - Cisplatine 75 mg/m² de surface corporelle et docétaxel 75 mg/m² de surface corporelle le 1er jour de chaque cycle. - Paclitaxel 135 mg/m² de surface corporelle et cisplatine 75 mg/m² de surface corporelle le 1er jour de chaque cycle. <p>Le traitement à l'étude, lipegfligrastim, pegfilgrastim ou placebo était administré en SC le 2ème jour du cycle, environ 24h après la chimiothérapie.</p> <p>Pour le 1^{er} cycle, et selon la chimiothérapie administrée, une dizaine de visites de suivis étaient réalisées, puis pour les cycles suivants, et selon la chimiothérapie administrée, environ 6 visites de suivis étaient prévues. La dernière visite de chaque cycle, à J17 ou J18 comprenait des examens biologiques et hématologiques, permettant de définir si le cycle suivant pouvait être réalisé : seulement en cas de nombre absolu de neutrophiles (NAN) \geq 1,5 x 10⁹/L et de taux de plaquettes \geq 100 x 10⁹/L. Un délai allant jusqu'à 42 jours entre 2 cycles était considéré acceptable.</p> <p>Après les 6 cycles de chimiothérapie, ou en cas d'arrêt prématuré de l'étude, une visite de fin d'étude était réalisée 3 semaines après la dernière injection de chimiothérapie. Les patients étaient alors suivis toutes les 6 semaines en termes de progression de la maladie et survie, jusqu'à la survenue de 225 décès (voir</p>

¹² Planchard D, Popat S et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29:192-237.

	« calcul du nombre de sujets nécessaires »).
Traitements associés	Les patients étaient autorisés à prendre de la dexaméthasone comme corticothérapie en prophylaxie pour diminuer la toxicité de la chimiothérapie. Durant les cycles de chimiothérapie, aucun traitement anticancéreux autre que ceux prévus à l'étude ne pouvait être utilisé. En revanche, en cas de progression de la maladie documenté par tomographie par émission de positons/IRM, le patient était sorti d'étude et un nouveau traitement pouvait être débuté.
Critère de jugement principal	Mesure de la survie sans progression (PFS) (courbes de Kaplan-Meier, médianes, hazard ratio), d'après les critères RECIST (v 1.1), évaluée par lecture centralisée. Il n'y avait pas d'hypothèse statistique définie au protocole pour la comparaison des valeurs de PFS entre les 3 groupes.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la neutropénie sévère (DNS) au cycle 1 - Incidence au 1^{er} cycle : <ul style="list-style-type: none"> - neutropénies sévères (NAN <0,5 x 10⁹/L) - neutropénies très sévères (NAN <0,1 x 10⁹/L) - neutropénies fébriles <p>Tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie sans progression (PFS) évaluée par les investigateurs ; - Survie globale (OS); - Taux de réponse objective (ORR), d'après les critères RECIST (v 1.1) ; - Effets indésirables
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>L'objectif n'était pas de tester une hypothèse statistique démontrant que le risque avec LONQUEX n'était pas supérieur à celui des patients sous placebo ou NEULASTA à un temps donné, mais de collecter des données comparatives pour une revue clinique détaillée².</p> <p>Par conséquent, la taille de l'échantillon n'est pas le résultat d'un calcul de taille d'échantillon selon l'hypothèse statistique mais la pondération entre la faisabilité du recrutement et la précision souhaitée.</p> <p>Sur la base de l'étude XM22-04 (Cf 09.2 Tolérance, étude dans le CPNPC) et de l'analyse de la littérature, l'hypothèse de la médiane de survie des patients était de 11,8 mois. Pour détecter un sur-risque avec un hazard ratio de 1,5 avec une puissance de 80%, 225 évènements (décès) étaient nécessaires pour l'analyse statistique. Avec un suivi de 24 mois, 93 patients par groupe étaient nécessaires pour observer 225 décès durant l'étude (97 patients avec la prise en compte de 10% de sorties d'études)</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires était donc estimé à 300 patients (100 par groupe).</p>
Analyse statistique	<p>Analyse du critère principal : les résultats du hazard ratio de la survie sans progression sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. Une simulation de Monte Carlo a été réalisée. L'évolution des courbes de Kaplan-Meier sont également présentées.</p> <p>Aucune hypothèse statistique n'a été formulée au protocole : il n'était pas prévu d'analyse pour comparer les valeurs de PFS ou les critères de jugements secondaires entre les 3 groupes.</p>

Résultats

► Caractéristiques des patients

Au total 303 patients avec un CPNPC ont été randomisés en trois groupes (1 :1 :1), soit 101 patients dans chaque groupe, inclus dans l'analyse d'efficacité. Parmi eux, 291 (96%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été évalués pour la tolérance.

L'âge moyen des patients était de 59,6 ans, avec 81% (245/303) d'hommes.

La randomisation prévoyait une stratification, avec des proportions similaires entre les 3 groupes de traitement concernant notamment :

- le stade du cancer, avec 23 % (70/303) des patients avec un stade IIIB, 77 % (232/303) des patients avec un stade IV et inconnu pour un patient.

- le statut ECOG qui était de 0 pour 18 % (56/303) des patients, 1 pour 78 % (236/303), 2 pour 3 % (10/303) et inconnu pour un patient.
- les attributions de chimiothérapie, avec 21 % (63/303) recevant l'association cisplatine + pemetrexed, 28 % (84/303) recevant l'association cisplatine + docetaxel et 51 % (155/303) recevant l'association paclitaxel + cisplatine. Pour un patient, le protocole de chimiothérapie n'a pas été rapporté.

► Déroulement de l'étude

Le nombre de patients ayant terminé les 6 cycles de chimiothérapie était de 168/303 (55 %). A la fin des 24 mois d'étude, 264/303 (87 %) étaient décédés ou avaient quitté l'étude pour d'autres raisons et 39/303 (13%) patients étaient encore suivis.

Les raisons de sortie d'étude étaient essentiellement liées au décès des patients (199/303; 66 %), suite au retrait du consentement du patient (10 %) ou en cas de perdu de vue (9 %). Le Tableau 5 montre que le nombre de patients suivis et sortis d'étude était similaire dans les 3 groupes.

Tableau 5 : Suivi des patients de l'étude XM22-ONC-40041 en fonction du groupe de traitement

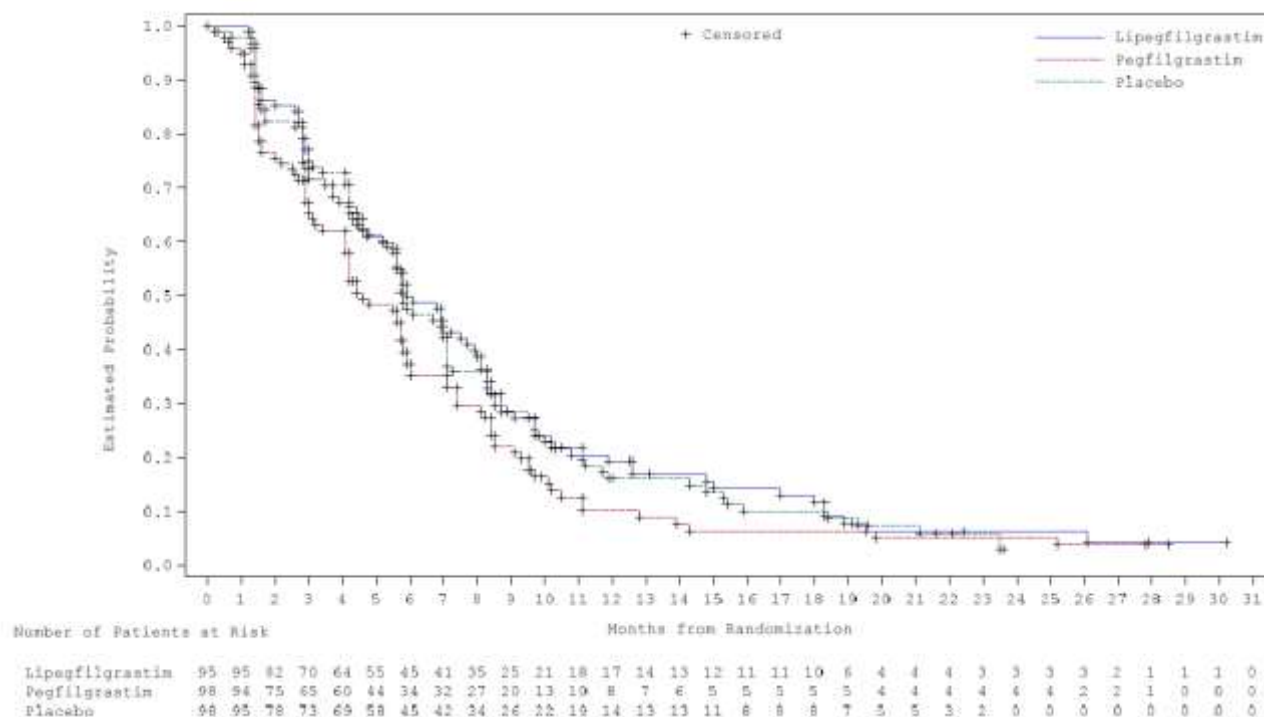
	Groupe lipegfilgrastim N=	Groupe pegfilgrastim N=	Groupe placebo N=	Total N=
Nombre de patients inclus	101	101	101	303
Patients ayant terminés les 6 cycles de chimiothérapie, n (%)	54 (53)	54 (53)	60 (59)	168 (55)
Patients ayant fini l'étude, n (%)	14 (14)	11 (11)	14 (14)	39 (13)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude pour cause de décès, n (%)	64 (63)	71 (70)	64 (63)	199 (66)

► Critère de jugement principal, survie sans progression

Cette analyse a été réalisée sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, soit un total de 291 patients : 95/101 (94 %) dans le groupe lipegfilgrastim, 98/101 (97%) dans le groupe pegfilgrastim et 98/101 (97%) dans le groupe placebo. Le protocole ne prévoyait pas d'analyse statistique des différences entre les 3 groupes. Ces données sont présentées à titre descriptif.

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier (Figure 1 extraite du rapport d'étude XM22-ONC-40041) a montré un délai médian de survie sans progression de 5,9 mois (IC 95% [5,20 ; 7,90]) dans le groupe lipegfilgrastim, de 5,8 mois (IC 95% [5,20 ; 7,10]) dans le groupe placebo et de 4,6 mois (IC 95% [4,10 ; 5,80]) pour le groupe pegfilgrastim.

Figure 1: Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression par lecture centralisée (critère de jugement principal)



L'incidence de progression de la maladie ou la survenue de décès était similaire entre les groupes avec 85/101 (89 %) patients présentant un événement dans le groupe lipegfilgrastim, 89/101 (91 %) dans le groupe pegfilgrastim et 88/101 (90 %) dans le groupe placebo.

En ajustant la PFS en fonction des facteurs de stratification, il n'a pas été suggéré de différence sur les hazard ratio calculés entre les groupes de traitement.

► Parmi les critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque α et sont présentés à titre descriptif.

Lors du 1^{er} cycle de traitement, il n'y a eu aucune neutropénie fébrile pour les 3 groupes de traitement. Concernant les neutropénies sévères, 9 ont été observées dans le groupe placebo mais aucune dans les 2 autres groupes de traitement. Cependant le délai entre 2 analyses lors des visites de suivi peut avoir induit une sous-estimation de la mesure de ces d'événements.

L'analyse de la PFS avec les courbes de Kaplan-Meier évaluée par les investigateurs a montré un délai médian de survie sans progression de 5,9 mois (IC 95% [5,60 ; 7,50]) dans le groupe lipegfilgrastim, de 6,2 mois (IC 95% [5,60 ; 7,10]) dans le groupe placebo et de 5,3 mois (IC 95% [4,20 ; 6,00]) pour le groupe pegfilgrastim.

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. En ajustant la survie globale en fonction des facteurs de stratification, il n'a pas été suggéré de différence sur les hazard ratio calculés entre les groupes de traitement.

► Effets indésirables

La durée médiane de traitement a été de 126 jours avec le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim, et de 127 jours avec le placebo.

Au total, 288/291 (99 %) patients ont présenté au moins un événement indésirable, et 247/291 patients (85 %) au moins un événement indésirable grave, mais seulement 2 événements indésirables graves ont été considérés comme relié au traitement à l'étude (les 2 patients étaient dans le groupe placebo).

Le nombre de patients ayant présenté un événement indésirable entraînant un arrêt prématuré de l'étude a été de :

- 69/95 (73 %) dans le groupe lipegfilgrastim,
- 79/98 (81 %) dans le groupe pegfilgrastim,
- 74/98 (76 %) dans le groupe placebo.

Un total de 232/291 (80 %) patients a eu un événement indésirable entraînant le décès du patient.

Les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients sont rapportés dans le Tableau 6.

Tableau 6: Événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients dans l'étude XM22-ONC-40041 en fonction du groupe de traitement

	lipegfilgrastim (N=95), n (%)	pegfilgrastim (N=98), n (%)	Placebo (N=98), n (%)	Total (N=291), n (%)
Patient avec au moins un EI	94 (99)	97 (99)	97 (99)	288 (99)
Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (incluant les kystes et les polypes)	79 (83)	81 (83)	84 (86)	244 (84)
CPNPC	77 (81)	77 (79)	81 (83)	235 (81)
Troubles du système sanguin et lymphatique	44 (46)	51 (52)	59 (60)	154 (53)
Anémie	39 (41)	41 (42)	38 (39)	118 (41)
Neutropénie	11 (12)	13 (13)	41 (42)	65 (22)
Thrombocytopénie	15 (16)	11 (11)	10 (10)	36 (12)
Leucopénie	5 (5)	6 (6)	18 (18)	29 (10)
Troubles gastro-intestinaux	44 (46)	38 (39)	40 (41)	122 (42)
Nausée	38 (40)	29 (30)	33 (34)	100 (34)
Vomissement	10 (11)	7 (7)	11 (11)	28 (10)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	28 (29)	35 (36)	34 (35)	97 (33)
Alopécie	26 (27)	35 (36)	33 (34)	94 (32)
Troubles généraux et au niveau du site d'injection	32 (34)	31 (32)	30 (31)	93 (32)
Fatigue	8 (8)	13 (13)	13 (13)	34 (12)
Asthénie	11 (12)	6 (6)	11 (11)	28 (10)
Investigations	29 (31)	30 (31)	30 (31)	89 (31)
Augmentation du taux de γ GT	15 (16)	9 (9)	10 (10)	34 (12)
Augmentation des PAL (phosphatase alcaline)	11 (12)	10 (10)	7 (7)	28 (10)
Augmentation de la créatinine sanguine	8 (8)	7 (7)	12 (12)	27 (9)
Augmentation du taux d'ALT	11 (12)	6 (6)	7 (7)	24 (8)
Troubles respiratoire, thoraciques et médiastinaux	23 (24)	24 (24)	24 (24)	71 (24)
Dyspnée	7 (7)	8 (8)	12 (12)	27 (9)
Troubles métaboliques et de la nutrition	20 (21)	24 (24)	23 (23)	67 (23)
Perte d'appétit	8 (8)	12 (12)	7 (7)	27 (9)
Hyperglycémie	5 (5)	8 (8)	10 (10)	23 (8)

9.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les derniers rapports de tolérance de LONQUEX et notamment le dernier PSUR couvrant la période du 26 juillet 2017 au 25 juillet 2018.

Un signal portant sur le risque d'hémorragie pulmonaire a été investigué et considéré comme un possible effet classe. Une investigation est toujours en cours concernant :

- le risque de glomérulonéphrite.
- le risque de survenue d'aortite.

En février 2018 le PRAC a demandé des modifications de RCP (cf. Annexe 013 rubrique 4.4 et 4.8) afin d'alerter sur ces 2 risques.

9.3.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">• Douleurs musculosquelettiques• Réactions d'hypersensibilité• Réactions indésirables pulmonaires• Thrombocytopénie• Leucocytose• Splénomégalie• Syndrome de fuite capillaire
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">• Immunogénicité provoquant une perte d'efficacité• Syndrome de Sweet• Crise drépanocytaire chez des patients atteints de drépanocytose• Vascularite cutanée• Rupture splénique• Risque d'utilisation hors-AMM• Surdosage• Réduction des effets pharmacodynamiques chez des patients de plus de 95 kg• Progression d'une affection maligne sous-jacente• Syndrome de relargage des cytokines• Hématopoïèse extramédullaire
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">• Risques chez les enfants (< 18 ans)• Risques chez les personnes âgées (≥ 65 ans)• Risques chez les femmes enceintes et allaitantes• Risques chez les insuffisants rénaux et hépatiques• Risques chez les patients de moins de 60 kg• Risques chez les patients avec une hypokaliémie

9.3.4 Données issues du RCP

Les événements indésirables d'intérêt extraits du RCP sont les suivants :

▸ Rubrique du RCP 4.8 Effets Indésirables

«Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques et les nausées.

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8). »

▸ Immunogénicité

Rubrique du RCP 5.1 *Propriétés pharmacodynamiques* « Une analyse des anticorps anti-médicament a été effectuée chez 579 patients et volontaires sains traités par le lipegfilgrastim, 188 patients et volontaires sains traités par le pegfilgrastim et 121 patients traités par le placebo. Des anticorps spécifiques au médicament apparus après l'instauration du traitement ont été détectés chez 0,86 % des sujets ayant reçu le lipegfilgrastim, 1,06 % des sujets ayant reçu le pegfilgrastim et 1,65 % des sujets ayant reçu le placebo. Aucun anticorps neutralisant dirigé contre le lipegfilgrastim n'a été observé. »

Rubrique 4.4 *Mise en garde spéciales et précautions d'emploi* : « La plupart des médicaments biologiques suscitent un certain degré de réponse par production d'anticorps dirigés contre le médicament. Cette réponse par anticorps peut, dans certains cas, entraîner des effets indésirables ou une perte d'efficacité. Si un patient ne répond pas au traitement, des évaluations complémentaires doivent être réalisées. »

09.4 Données d'utilisation

9.4.1.1 Etude de cohorte en pratique clinique courante TEVA-LEOS-PE

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, multicentrique, prospective ayant inclus des patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour des tumeurs solides ou hématologiques en pratique clinique courante. Cette étude a été réalisée entre 2015 et 2017.

L'objectif était de décrire l'utilisation du lipegfilgrastim, notamment concernant le nombre moyen de jours de délais à chaque cycle de chimiothérapie et la proportion de patients ayant une dose réduite, omise ou retardée à chaque cycle de chimiothérapie.

Cette étude a inclus 1 339 patients dans 9 pays européens, dont 1 313 inclus dans la population analysée pour la tolérance.

D'après les données disponibles, les patients étaient âgés en moyenne de 58,4 ± 13,3 ans, et 70,2 % (922/1313) étaient des femmes. Les cancers primitifs les plus fréquents, concernant plus de 10 % des patients, étaient le cancer du sein (613/1313 ; 46,7 %) et les lymphomes (347/1313 ; 26,4 %).

Les résultats obtenus sont uniquement descriptifs et les principaux résultats sont les suivants :

- Lorsqu'il y avait un délai pour débiter le cycle suivant de chimiothérapie (n = 512 cycles), le nombre moyen de jours de délai était de 7,8 (± 7,2) jours.
- La proportion de patients avec une dose réduite était de 15,4 %, avec une dose omise de 1,3 % et avec une dose retardée de 30,2 %.

Dans la population de tolérance, le nombre moyen de cycles de chimiothérapie réalisé avec lipegfilgrastim a été de 5,6.

Au total, 1575 événements indésirables ont été rapportés chez 561/1313 patients (42,7 %). Les événements indésirables survenant chez plus de 3 % des patients ont été les douleurs osseuses (6,17 %), anémie (3,58 %), pyrexie (3,88 %) et myalgie (3,81 %).

Un total de 65 effets indésirables graves a été considéré relié à l'administration du lipegfilgrastim.

Au total, 23 patients sont décédés au cours de l'étude :

- 16 patients sont décédés suite à des événements indésirables, dont 3 cas ont été considérés comme reliés au lipegfilgrastim, une neutropénie fébrile, un choc septique avec anémie aplasique et un cas de progression de la maladie ;
- 7 autres patients sont décédés sans que le décès soit attribué à un événement indésirable.

9.4.1.2 Etude observationnelle en pratique clinique courante TV44689-ONC-40004

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique de l'utilisation de lipegfilgrastim selon l'AMM ayant inclus des patients traités par chimiothérapie cytotoxique en pratique clinique courante (étude TV44689-ONC-40004). L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des neutropénies sévères, neutropénies fébriles et complications associées. L'étude a été réalisée en Allemagne entre 2013 et 2016.

Cette étude a inclus 2 527 patients dans 201 centres. Le nombre de patients dans la population de tolérance est de 2 479, et 2 489 patients dans la population d'efficacité.

D'après les données disponibles, les patients étaient âgés en médiane de 60,2 ans et 68,9 % (1714/2489) étaient des femmes.

Parmi les origines des cancers de patients, 48,1 % (1198/2489) avaient un cancer du sein, 13,5 % (337/2489) avaient un lymphome non hodgkinien, 12,2 % (303/2489) avaient un cancer des poumons, 4,5 % (111/2489) avaient un cancer de la prostate, 4,0 % (100/2489) avaient un cancer ovarien, et pour 442/2489 patients, il s'agissait d'autres types de tumeurs pour lesquelles moins de 1 % des patients étaient représentés.

Les résultats obtenus sont uniquement descriptifs dans cette étude observationnelle. Des neutropénies sévères ont été rapportées chez 26,8 % (666/2489) des patients, et des neutropénies fébriles ont été rapportées chez 2,7 % (68/2489) des patients.

Au total, 1741/2479 (70,2 %) patients ont présenté au moins un événement indésirable. Le nombre de patients présentant un événement indésirable grave a été de 447/2479 (18 %). Pour 35 patients, les effets indésirables graves ont été considérés comme relié au traitement lipegfilgrastim. Le nombre de patients décédé suite à un événement indésirable grave a été de 68/2479 (2,7 %), mais aucun décès n'a été considéré relié au lipegfilgrastim.

09.5 Résumé & discussion

Le lipegfilgrastim est un facteur de croissance de la lignée granuleuse destiné à prévenir et réduire la durée des neutropénies induites par chimiothérapie cytotoxique, au même titre que les autres G-CSF et leurs biosimilaires : pegfilgrastim, filgrastim et lenograstim.

► Efficacité

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 (déjà présentée dans l'avis de la Commission du 28 mai 2014), 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 de 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 (nouvelle étude) 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.

Deux études observationnelles TEVA-LEOS-PE et TV44689-ONC-40004, ont inclus chacune plus de 1000 patients et ont permis d'obtenir des données descriptives suite à l'utilisation du lipegfilgrastim, en particulier sur le déroulement du cycle suivant de chimiothérapie et la survenue de neutropénie. Etant donné le faible niveau de preuve de ces études, celles-ci n'apportent pas de données complémentaires pertinentes par rapport aux 2 études démonstratives de non-infériorité.

► Tolérance

Suite aux résultats de l'étude XM22-04 qui suggéraient 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) (étude décrite dans l'avis de la Commission du 28 mai 2014), une étude de sécurité clinique post-autorisation (PASS, XM22-ONC-40041), requise par le CHMP 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 (CPNPC) de stade IIIB/IV. Aucune hypothèse statistique n'était prévue pour comparer les valeurs de survie sans progression entre les 3 groupes.

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.

► Discussion

Au total, la non-infériorité de LONQUEX (lipegfilgrastim) a été démontrée dans 2 études par rapport au pegfilgrastim sur la durée de neutropénie sévère lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie, comme critère de jugement principal.

Comme pour tout facteur de croissance de la lignée granuleuse, la Commission souligne que le critère de jugement le plus pertinent cliniquement est la réduction de l'incidence des épisodes de neutropénie fébrile plutôt que la durée des épisodes.

En termes de tolérance, les données descriptives (absence d'hypothèse statistique émise dans le plan d'analyse statistique) de la 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 (avis de la Commission du 28 mai 2014).

En conséquence, LONQUEX contribue à répondre partiellement au besoin médical identifié dans ces indications, au même titre que les autres facteurs de croissance de la lignée granuleuse.

09.6 Programme d'études

Le programme d'étude comprend un développement en pédiatrie (n = 2 études) et des études non-interventionnelle sur la tolérance (n = 3 études) :

- Plan d'investigation pédiatrique à la demande de l'EMA (EMEA-001019-PIP01-10, décision EMA P/112/2011 du 6 mai 2011) avec 2 études chez des patients âgés de 2 à 18 ans :
 - une étude de pharmacocinétique, XM22-07 (phase I)
 - une étude d'efficacité XM22-08 (phase III).

L'innocuité et la tolérance seront étudiées dans les deux études. Les données d'immunogénicité devront également être fournies. Les résultats d'efficacité seront à extrapoler à la population pédiatrique de moins de 2 ans.

- Deux autres études de sécurité post-autorisation ont également été requises par d'autres pays :
 - les autorités mexicaines : XM22-ONC-50020 : étude non-interventionnelle chez des patients mexicains visant à identifier les éventuels effets indésirables de LONQUEX en pratique médicale standard sur une période de 3 ans. Etude en cours.
 - les autorités Sud-coréennes : XM22-ONC-40114 : étude de cohorte non-interventionnelle visant à étudier la tolérance de LONQUEX en pratique clinique courante. Etude en cours.
- Activité additionnelle de pharmacovigilance : Etude d'utilisation pour caractériser l'ampleur de l'utilisation hors-AMM du lipegfilgrastim. Le protocole de l'étude XM22-ONC-50002 est en attente d'approbation.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO⁴), l'European Society for Medical Oncology (ESMO⁵) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC²) (Figure 2) 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 notamment : âge supérieur à 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie.

L'utilisation curative des facteurs de croissance doit se limiter uniquement, selon l'EORTC³ 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 (telles qu'un sepsis sévère ou un choc septique).

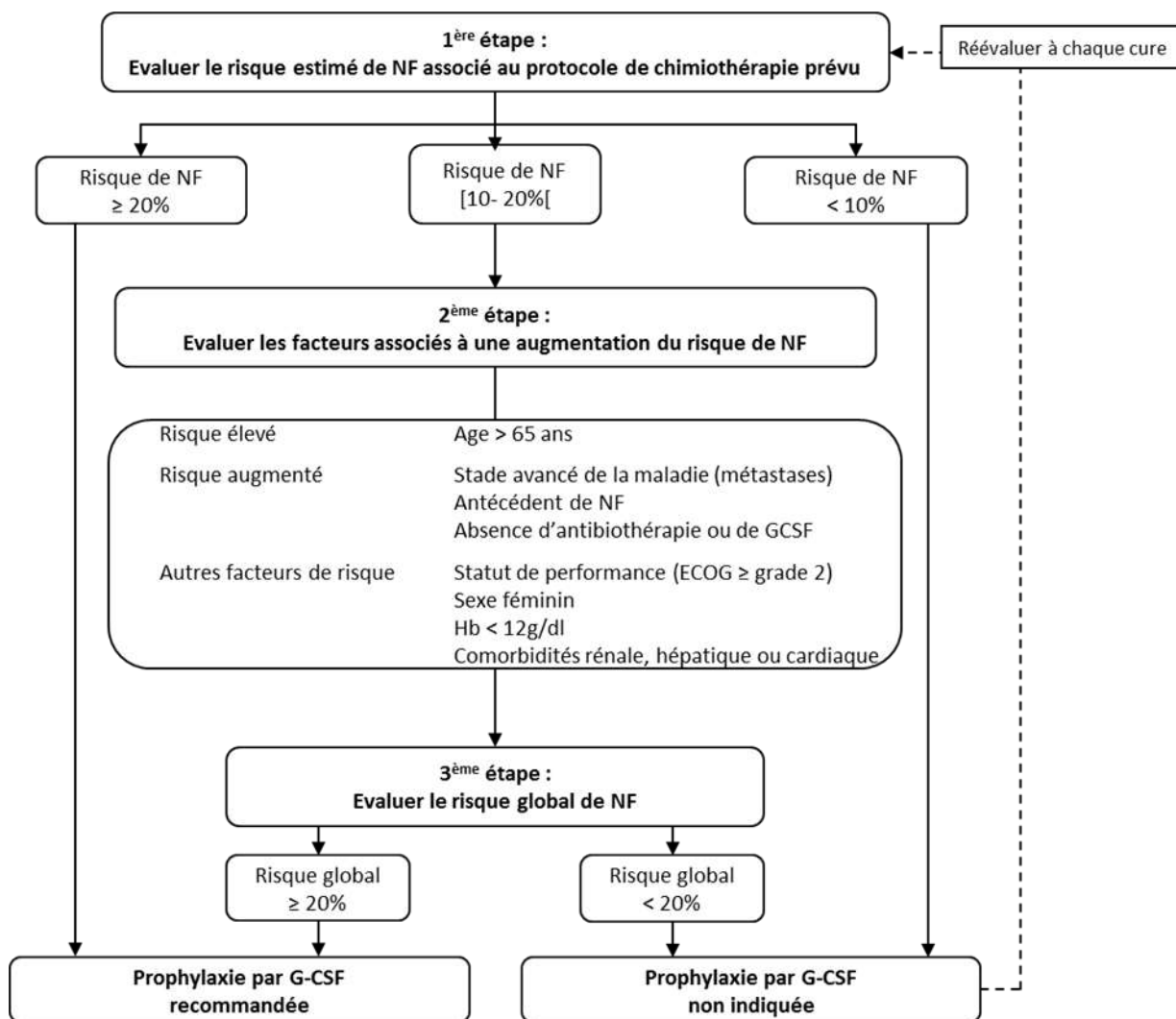


Figure 2: Recommandations de l'EORTC 2010

Source : Apro MS et al. 2010 update of 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* (2011) 47:8-32.

Plusieurs G-CSF sont déjà disponibles (Cf chapitre 06. Comparateurs cliniquement pertinents) :

- le filgrastim (NEUPOGEN, AMM octroyée en 1991) et ses biosimilaires,
- le lenograstim (GRANOCYTE, AMM octroyée en 1993),
- la formulation pegylée du filgrastim, le pegfilgrastim (NEULASTA, AMM octroyée en 2002), et plus récemment 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 de LONQUEX dans la stratégie thérapeutique

LONQUEX (lipegfigrastim) est une option thérapeutique au même titre que NEULASTA (pegfigrastim) 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.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La neutropénie chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne peut engager le pronostic vital par le biais de complications.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive et curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu des nouvelles données disponibles, en particulier celles portant sur la tolérance (cf. Rubrique 09.5 Résumé et Discussion du présent avis ainsi que l'avis de la Commission du 28 mai 2014).
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par :
 - d'autres G-CSF d'action longue, le pegfilgrastim (NEULASTA) et ses biosimilaires;
 - plusieurs G-CSF d'action courte, le filgrastim (NEUPOGEN) et ses biosimilaires et le lenograstim (GRANOCYTE).
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu:

- de la gravité des neutropénies fébriles et de leur incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert par les autres G-CSF,
 - de la contribution de LONQUEX à répondre partiellement au besoin médical identifié (pas d'impact sur l'incidence des neutropénies, la mortalité et sur la qualité de vie),
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins par rapport à la prévention actuelle des neutropénies chimio-induites,
- LONQUEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LONQUEX est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de non-infériorité de LONQUEX (lipegfilgrastim) par rapport au NEULASTA (pegfilgrastim) sur la durée de neutropénie sévère lors du 1^{er} cycle de chimiothérapie, dans 2 études cliniques,
- l'absence de donnée démonstrative sur la réduction de l'incidence des neutropénies fébriles,

la Commission considère que LONQUEX (lipegfilgrastim) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NEULASTA (pegfilgrastim).

011.3 Population cible

La population cible de LONQUEX (lipegfilgrastim) correspond aux patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) et pour lesquels une réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile est recherchée.

Considérant les recommandations européennes et américaines, la population cible estimée est celle des patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour lesquels le risque de neutropénie fébrile est supérieur à 20%, voire compris entre 10% et 20 % en présence de certains facteurs de risque individuels (Cf. 010 Stratégie thérapeutique).

D'après l'InCA, le nombre de nouveaux cas de cancer estimés en France en 2017 était d'environ 400 000¹³, dont environ 324 500 étaient traités par chimiothérapie.¹⁴

Il n'est pas possible d'établir précisément le nombre de patients recevant un protocole de chimiothérapie avec un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20 % ou compris entre 10 % et 20 % avec des facteurs de risques individuels. Cette donnée est approchée par l'étude de Viret F et al¹⁵ qui mentionne que l'incidence de la neutropénie fébrile serait comprise entre 25 et 40 % selon les protocoles utilisés dans le traitement des tumeurs solides.

Sur la base de ces éléments, le nombre de patients susceptibles d'avoir une neutropénie fébrile est estimé entre 81 100 et 129 800.

Conclusion

La population cible est estimée à un maximum de 130 000 patients par an. Cette population cible est surestimée car elle n'est pas restreinte aux patients ayant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20 % ou compris entre 10 % et 20 % avec des facteurs de risques individuels.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ InCA [Internet] https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/ (page consultée le 26/08/2019) Epidémiologie des cancers.

¹⁴ InCA [Internet] <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie> (page consultée le 26/08/2019) Chiffre clés de la chimiothérapie

¹⁵ Viret F, Gonçalves A et al. G-CSF en oncologie. Bull Cancer 2006 ; 93:463-71.

Les modifications apportées au RCP depuis la dernière soumission à la commission de la Transparence sont précisées dans le tableau comparatif ci-dessous : en **rouge** les ajouts ou suppression de texte ; en **vert** les phrases déplacées.

Figure 3: Tableau face-face des RCP depuis l'AMM 25/07/2013 versus 08/2019

RCP en vigueur au 25/07/2013	RCP en vigueur 08/2019
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>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).</p>	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Lonquex est indiqué chez l'adulte pour 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).</p>
<p>4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Informations générales</i> La sécurité et l'efficacité de Lonquex n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie à forte dose. Lonquex ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des posologies établies.</p> <p>Afin d'améliorer la traçabilité, le nom commercial et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.</p> <p>[...]</p> <p>Réactions indésirables spléniques Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas peu fréquents, mais parfois fatals, de rupture splénique ont été signalés suite à l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.8). La taille de la rate doit donc être étroitement surveillée (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les patients signalant une douleur dans la région supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule.</p>	<p>4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Traçabilité Afin d'améliorer la traçabilité des produits biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.</p> <p><i>Informations générales</i> La sécurité et l'efficacité de Lonquex n'ont pas été évaluées chez les patients recevant une chimiothérapie à forte dose. Lonquex ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.</p> <p>[...]</p> <p>Effets indésirables spléniques Des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie ont été signalés à la suite de l'administration de lipegfilgrastim (voir rubrique 4.8) et des cas peu fréquents, mais parfois fatals, de rupture splénique ont été signalés après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.8). La taille de la rate doit donc être étroitement surveillée (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les patients signalant une</p>

<p>[...]</p> <p>[...]</p>	<p>douleur dans la région supérieure gauche de l'abdomen ou au sommet de l'épaule.</p> <p>[...]</p> <p><u>Effets indésirables vasculaires</u> Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).</p> <p>Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.</p> <p>[...]</p> <p><u>Glomérulonéphrite</u> Des cas de glomérulonéphrite ont été rapportés chez les patients traités par filgrastim, lénograstim ou pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim, lénograstim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée (voir rubrique 4.8).</p> <p>[...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'antalgiques standards.</p> <p><u>Tableau récapitulatif des réactions indésirables</u></p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques et les nausées.</p> <p>Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8).</p> <p><u>Tableau récapitulatif des effets indésirables</u> La sécurité du lipegfilgrastim a été évaluée sur la base des résultats des études cliniques, qui ont inclus 506 patients et 76 volontaires sains ayant reçu au moins</p>

La sécurité du lipegfilgrastim a été évaluée sur la base des résultats des études cliniques, qui ont inclus 506 patients et 76 volontaires sains ayant reçu au moins une dose de lipegfilgrastim.

Les **réactions** indésirables mentionnées ci-dessous dans le tableau 1 sont classées par classe de système d'organe. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : **Réactions** indésirables

Classe de système d'organe	Fréquence	Réaction indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombopénie*
	Peu fréquent	Leucocytose*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Réactions indésirables pulmonaires*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions cutanées*
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur thoracique
Investigations	Peu fréquent	Élévation de la phosphatase

une dose de lipegfilgrastim.

Les **effets** indésirables mentionnés ci-dessous dans le tableau 1 sont classés par classe de système d'organe. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : **Effets** indésirables

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombopénie*
	Peu fréquent	Leucocytose*, splénomégalie*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Syndrome de fuite capillaire*, aortite*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Hémoptysie
	Peu fréquent	Réactions indésirables pulmonaires*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions cutanées*
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques*
Troubles généraux et	Fréquent	Douleur thoracique

		alcaline sanguine*, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine*	<i>anomalies au site d'administration</i>		
* Voir la sous -rubrique « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous			<i>Investigations</i>	Peu fréquent	Élévation de la phosphatase alcaline sanguine*, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine*
<u>Description de certaines réactions indésirables</u>			* Voir la rubrique « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous		
<p>Des cas de thrombopénie et de leucocytose ont été signalés (voir rubrique 4.4). [...]</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques telles que les douleurs osseuses et les myalgies. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgésiques standards.</p>			<p><u>Description de certains effets indésirables</u></p> <p>Des cas de thrombopénie et de leucocytose ont été signalés (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas de splénomégalie, généralement asymptomatique, ont été signalés (voir rubrique 4.4). [...]</p> <p>Des nausées ont été très fréquemment observées chez les patients recevant une chimiothérapie. [...]</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents incluent les douleurs musculo-squelettiques telles que les douleurs osseuses et les myalgies. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgésiques standards. Toutefois, des cas de douleurs musculo-squelettiques sévères (principalement des douleurs osseuses et dorsalgies) ont été rapportés, dont certains ayant nécessité une hospitalisation. [...]</p> <p>Affections vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de fuite capillaire. Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation du G-CSF ou de ses dérivés. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4). - Aortite (voir rubrique 4.4) <p>[...]</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomérulonéphrite (voir rubrique 4.4) <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>L'expérience chez les enfants se limite à une étude de phase I à dose unique</p>		

	<p>menée chez 21 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans (voir rubrique 5.1), qui n'a pas mis en évidence de différence de profil de sécurité du lipegfilgrastim entre les enfants et les adultes. Les évènements indésirables associés au traitement ont été la dorsalgie, les douleurs osseuses et l'augmentation de la numération des neutrophiles (rapportés une fois chacun).</p>
[...]	<p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>[...] Une étude de sécurité menée après l'autorisation du produit, l'étude XM22-ONC-40041, a été réalisée dans le but de recueillir des données sur la progression de la maladie et la mortalité chez les patients atteints d'un cancer du poumon à cellules squameuses ou non à cellules squameuses à un stade avancé et recevant du lipegfilgrastim en plus d'une chimiothérapie à base de platine. Un risque accru de progression de la maladie ou de décès n'a pas été observé avec le lipegfilgrastim.</p> <p>[...]</p>