

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

lipegfilgrastim

**LONQUEX 6 mg et  
6 mg/0,6 mL,**

solution injectable

Extension d'indication et inscription d'une  
nouvelle présentation

Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023

- Facteur de croissance granulocytaire
- Adulte / Adolescent et Enfant (≥ 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement « chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans et plus 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) ».**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO<sup>2</sup>), l'European Society for Medical Oncology (ESMO<sup>3</sup>) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC<sup>4</sup>) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients, notamment : âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie.

LONQUEX (lipegfigrastim) est une option thérapeutique au même titre que ses comparateurs cliniquement pertinents dans la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients adultes et enfants âgés de plus de 2 ans 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.

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Depuis la dernière évaluation par la Commission du « 18 septembre 2019 <sup>1</sup> », la place de LONQUEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, il reste un traitement de première intention dans son indication.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>IMPORTANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Pas de progrès par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité disponibles chez l'adulte ayant démontré la non-infériorité du lipegfilgrastim versus pegfilgrastim,</li> <li>- des données d'efficacité chez l'adolescent et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans, reposant sur l'extrapolation des résultats d'efficacité observés chez l'adulte et des données de pharmacocinétique,</li> <li>- du profil de tolérance chez l'enfant et l'adolescent globalement similaire à celui de l'adulte,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert</li> </ul> <p>la Commission considère que LONQUEX 6 mg et 6 mg/0,6 mL (lipegfilgrastim), solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (Cf. chapitre 2).</p> |
| <b>Population cible</b>                             | La population cible globale adultes et enfants est estimée à 139 000 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Demande de données</b>                           | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Recommandations particulières</b>                | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

# Sommaire

---

|                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                                                               | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                                                                                  | <b>6</b>  |
| 2.1 Prise en charge actuelle                                                                                                                     | 6         |
| 2.2 Couverture du besoin médical                                                                                                                 | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                                                                                   | <b>9</b>  |
| 3.1 Données disponibles                                                                                                                          | 9         |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                                                                                            | 9         |
| 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 18 septembre 2019 <sup>1</sup> )                            | 9         |
| 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans | 10        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                                                                                          | 13        |
| <b>4. Discussion</b>                                                                                                                             | <b>14</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                                                                        | <b>15</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                                                                                          | 15        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents                                                                                                         | 15        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                                                                                                        | 16        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                                                                                                        | 16        |
| 5.5 Population cible                                                                                                                             | 17        |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission                                                                                                      | 18        |
| <b>6. Annexes</b>                                                                                                                                | <b>19</b> |

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation                | Extension d'indication / inscription d'une nouvelle présentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions sur le contexte                  | <p>Il s'agit d'une demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'extension d'indication de LONQUEX (lipegfilgrastim) 6 mg en boîte de 1 seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « chez les enfants âgés de 2 ans et plus 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) ».</li> </ul> <p>LONQUEX (lipegfilgrastim) a obtenu l'extension de son AMM à la population pédiatrique le 22 juillet 2022.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'inscription d'un complément de gamme (LONQUEX (lipegfilgrastim) 6 mg/0,6 mL en boîte de 1 flacon) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité.</li> </ul> <p>Pour rappel, dans son avis d'inscription du 18 septembre 2019<sup>1</sup>, la Commission a octroyé à LONQUEX (lipegfilgrastim) un service médical rendu important avec une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NEULASTA (pegfilgrastim) dans l'indication suivante : « 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> |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées* | <p>lipegfilgrastim (L03AA14)</p> <p><b>LONQUEX 6 mg, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seringue préremplie de 0,6 ml avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 275 889 9 0)</li> </ul> <p><b>LONQUEX 6 mg/0,6 mL, solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon en verre de 0,6 ml (CIP : 34009 302 661 6 8)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Listes concernée(s)                         | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Laboratoire                                 | TEVA SANTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Indication concernée par l'évaluation       | <p><b>Indication de l'AMM :</b> « LONQUEX est indiqué chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans et plus 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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| AMM                                         | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 25/07/2013</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <p>CHMP opinion 23/06/2022 et décision CE du 22/07/2022) : Extension d'indication à la population pédiatrique (rubriques 4.1, 4.2, 4.8) et ajout d'une présentation en flacon (boîte de 6 flacons)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 18 septembre 2019. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3108945/fr/lonquex-lipegfilgrastim](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3108945/fr/lonquex-lipegfilgrastim)

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>(CHMP opinion 25/07/2019) : Mise à jour de la rubrique 5.1 suite aux résultats de l'étude PASS XM22-ONC-40041 (demandée par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM)</p> <p>(CHMP opinion 28/02/2019) : rubrique 4.8 (ajout effet indésirable « nausées »)</p> <p>(Notification 18/02/2019) : PRAC recommandation, mise à jour de la rubrique 4.8 (ajout des effets indésirables hémoptysie et hémorragie pulmonaire)</p> <p>Approuvé le 17/10/2022 : Ajout d'une présentation en flacon - Boite de 1 flacon</p>                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Conditions et statuts</b>               | <p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle (PIH)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | <p>« <i>Adultes</i></p> <p>La dose recommandée est de 6 mg (une seringue préremplie) de Lonquex lors de chaque cycle de chimiothérapie, en l'administrant environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.</p> <p><i>Enfants âgés de 2 ans et plus</i></p> <p>Pour les enfants pesant 45 kg et plus, la dose recommandée est de 6 mg (une seringue préremplie) de Lonquex lors de chaque cycle de chimiothérapie, en l'administrant environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique.</p> <p>Pour les enfants pesant moins de 45 kg, une présentation de Lonquex en flacon est également disponible et permet d'utiliser une dose définie en fonction du poids. »</p> <p><i>Pour plus de précision, se référer au RCP</i></p> |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'un facteur de croissance de type G-CSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Europe : En cours de prise en charge au Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie.</p> <p>Pas d'information sur la prise en charge aux Etats-Unis.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | La Commission a déjà évalué LONQUEX (lipegfilgrastim) dans l'indication suivante « <i>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)</i> » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V (Avis du 18/09/2019 <sup>4</sup> ).                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <p>– Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 26 avril 2023.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Prise en charge actuelle

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 sévérité.

La mise à disposition d'un nouveau G-CSF, le lenograstim (GRANOCYTE, AMM octroyée en 1993) puis ensuite de biosimilaires du filgrastim a permis d'introduire des alternatives thérapeutiques. L'utilisation de ces G-CSF est actuellement approuvée dans la population pédiatrique.

La formulation pegylée du filgrastim (NEULASTA, AMM octroyée en 2002), et de ses biosimilaires, a amélioré la commodité d'emploi du filgrastim et la qualité de vie des patients de par l'allongement de sa demi-vie : une injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une injection quotidienne. Ces formulations de G-CSF n'ont pas été approuvées chez les enfants.

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO<sup>2</sup>), l'European Society for Medical Oncology (ESMO<sup>3</sup>) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC<sup>4</sup>) 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 tumorale médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie.

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Crawford J et al. Hematopoietic growth factors : ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21:248-51

<sup>4</sup> 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.

## → Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM<br>Laboratoire                               | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Date de l'avis                               | SMR          | ASMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>filgrastim : NEUPOGEN et biosimilaires</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                              |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| NEUPOGEN<br>Amgen SAS                            | [...] réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles <b>chez les patients</b> 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<br>(inscription collectives)      | Important    | Amélioration du service médical rendu de type I = produit d'innovation majeure.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 04/12/2005<br>(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.<br><br>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. |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 17/02/2016<br>(RI)                           | Important    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 16/02/2011                                   | Important    | ASMR V par rapport à NEUPOGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 04/03/2009                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24/06/2009                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 15/04/2015                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| NIVESTIM<br>Hospira France                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 16/02/2011                                   | Important    | ASMR V par rapport à NEUPOGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| TEVAGRASTIM<br>Teva Santé                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 04/03/2009                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ZARZIO<br>Sandoz                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24/06/2009                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ACCOFIL<br>Accord Healthcare France              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 15/04/2015                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| GRASTOFIL<br>EG Labo – Laboratoire Euro-generics |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 01/10/2014                                   |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| FILGRASTIM HEXAL<br>Hexal AG                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Non évalué                                   | Non attribué | Non attribué                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## lénograstim

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GRANOCYTE<br>Chugai Pharma France | <p><b>Chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans :</b></p> <p>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.</p> | 04/11/2009 | Important | <p>ASMR I :</p> <p>L'administration des facteurs de croissance GCSF, dont GRANOCYTE à des patients atteints de cancer, a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur.</p> <p>A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE, ont toujours une place importante dans la réduction des neutropénies sévères induites par les chimiothérapies, et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.</p> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## pegfilgrastim : NEULASTA et biosimilaires

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                             |              |                                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|
| NEULASTA<br>Amgen SAS               | <p>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 myéloplasiques).</p> <p><b>Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Neulasta chez les enfants n'ont pas encore été établies (RCP NEULASTA).</b></p> | 07/05/2003<br>(inscription) | Important    | NEULASTA partage avec NEUPOGEN l'ASMR de niveau I                  |
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 03/09/2008<br>(RI)          | Important    | -                                                                  |
|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21/10/2015<br>(RI)          | Important    | -                                                                  |
| ZIEXTENZO<br>Sandoz SAS             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 05/12/2018                  | Important    | ASMR V par rapport au médicament biologique de référence, NEULASTA |
| FULPHILA<br>Mylan Medical SAS       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 04/09/2019                  |              |                                                                    |
| PELGRAZ<br>Accord Healthcare France |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 04/12/2019                  |              |                                                                    |
| CEGFILA<br>Biogaran                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 07/05/2020                  |              |                                                                    |
| GRASUSTEK<br>Medac SAS              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24/06/2020                  |              |                                                                    |
| STIMUFEND<br>Fresenius Kabi         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Non évalué                  | Non attribué | Non attribué                                                       |



## → Traitements non-médicamenteux

Aucun

## 2.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de LONQUEX (lipegfilgrastim) dans la population pédiatrique repose sur deux études cliniques :

- Une étude de phase I (XM22-07 n° NCT01585649)<sup>5</sup>, **non comparative, monobras**, stratifiée sur l'âge (3 groupes d'âge : 2 à <6 ans, 6 à <12 ans, 12 à <18 ans), réalisée chez 21 enfants atteints de sarcome d'Ewing ou de rhabdomyosarcome ayant reçu une chimiothérapie et dont l'objectif principal était d'évaluer la **pharmacocinétique** (PK) d'une **injection unique** sous cutanée (SC) à 100 µg/kg de poids corporel (PC) de lipegfilgrastim.
- Une étude de phase II (XM22-08) descriptive, ayant porté sur deux traitements lipegfilgrastim et filgrastim, randomisée en 2 groupes parallèles stratifiée sur l'âge (3 groupes d'âge : 2 à <6 ans, 6 à <12 ans, 12 à <18 ans). Elle a été réalisée chez 42 enfants atteints de sarcome d'Ewing ou de rhabdomyosarcome ayant reçu une chimiothérapie. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une injection unique sous cutanée (SC) à 100 µg/kg de poids corporel (PC) de lipegfilgrastim par cycle comparée à des doses quotidiennes sous cutanée (SC) à 5 µg/kg de poids corporel (PC) de filgrastim chez des enfants recevant une chimiothérapie.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 18 septembre 2019<sup>1</sup>)

« 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 1er 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 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.

<sup>5</sup> Belogurova, M.B., Kizyma, Z.P., Garami, M. et al. A pharmacokinetic study of lipegfilgrastim in children with Ewing family of tumors or rhabdomyosarcoma. Cancer Chemother Pharmacol 79, 155–164 (2017)

- 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 1er 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. »

### 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans

L'AMM pour l'extension d'indication chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 ans a été octroyée par extrapolation de l'efficacité chez l'adulte aux tranches d'âges pédiatriques concernées.

L'étude de pharmacocinétique de phase I (XM22-07), a évalué la pharmacocinétique (PK) d'une injection unique sous cutanée (SC) à 100 µg/kg de poids corporel (PC) de lipegfilgrastim chez 21 enfants atteints de sarcome d'Ewing ou de rhabdomyosarcome ayant reçu une chimiothérapie dont l'âge était compris entre 2 ans et 16 ans stratifiés en 3 groupes (de 7 patients chacun) par âge (2 ans à <6 ans, 6 ans à <12 ans, et 12 ans à <18 ans). Tous les patients ont reçu une dose unique ajustée en fonction du poids (100 µg/kg) et elle n'a pas dépassé un maximum de 6 mg. Les moyennes des concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) ont été de 292,104 ng/mL dans le groupe âgé de 2 ans à < 6 ans, de 302,925 ng/mL dans le groupe âgé de 6 ans à < 12 ans et de 341,432 ng/mL dans le groupe âgé de 12 ans à < 18 ans. La concentration plasmatique maximale était atteinte à 50,3 heures, 45,4 heures et 82,2 heures respectivement et les coefficients de variation de C<sub>max</sub> pour ces groupes d'âge étaient de 243 ng/mL (61,0%), 256 ng/mL (47,5%) and 225 ng/mL (111,6%) respectivement. Les valeurs moyennes de C<sub>max</sub> et de variabilité de C<sub>max</sub> étaient comparables entre les groupes d'âge.

Les résultats issus du modèle de pharmacocinétique réalisé à partir des données des différentes études sont indiqués dans le RCP : « La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK-PD) des données pédiatriques (enfants âgés de 2 à < 18 ans ayant reçu des doses de 100 µg/kg), incluant les données supplémentaires issues de l'étude de phase II (voir rubrique 5.1) et combinées aux données PK obtenues précédemment chez l'adulte, semble confirmer que des expositions sériques au lipegfilgrastim comparables ont été atteintes chez les patients pédiatriques par comparaison avec les patients adultes, et que les paramètres PK et PD ont été comparables dans les différentes catégories de poids corporel pédiatrique étudiées, étayant la recommandation posologique en fonction des catégories de poids corporel chez les patients pédiatriques. ».

### 3.2.2.1 Etude XM22-08

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II ouverte, multicentrique, randomisée entre deux traitements : lipegfilgrastim et filgrastim mais sans test statistique de comparaison ; il s'agit donc d'une étude descriptive.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de chacun de ces traitements chez des enfants ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique (CTX) pour un sarcome d'Ewing ou un rhabdomyosarcome.

L'étude a consisté en une phase de sélection qui a duré jusqu'à 2 semaines, une phase de traitement d'un maximum de 18 semaines ayant consisté en 4 cycles de chimiothérapie de 21 jours chacun avec une acceptation de retard de 14 jours entre chaque cycle de chimiothérapie et une période de suivi qui pouvait durer jusqu'à 365 jours à partir de la première administration du produit étudié.

Une régression de Poisson avec lien d'identité a été utilisée avec comme co-variables le groupe de traitement et d'âge, le nombre de neutrophiles à l'inclusion. Basé sur ce modèle, l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence entre lipegfilgrastim et filgrastim était donné (avec les valeurs de p correspondantes).

Il est à noter que l'étude ne disposait pas de la puissance nécessaire pour un test d'hypothèse formel. Les conclusions étaient donc limitées à fournir des estimations des moyennes des résultats des traitements et leurs différences.

L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée dans la population Per Protocol. Une analyse de sensibilité a été réalisée dans la population ITT.

#### Traitements reçus

Les patients ont été randomisés selon un ratio (1 :1) et stratifiés par groupe d'âge : 2 à <6 ans, 6 à <12 ans, 12 à <18 ans.

Groupe lipegfilgrastim : une dose unique SC de lipegfilgrastim (100 µg/kg) environ 24 heures (+6 heures) après la fin de la dernière chimiothérapie de la semaine 1 pour un total de 4 cycles de chimiothérapie. La dose maximale d'une dose unique de lipegfilgrastim était de 6 mg (dose fixe pour les adultes).

Groupe filgrastim : une dose SC de 5 µg/kg (au jour 1 du cycle 1, le J1 étant le 1<sup>er</sup> jour de la fin de la chimiothérapie de la semaine 1 du cycle 1) une fois par jour pour au moins 5 jours consécutifs ou jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit retourné à un taux  $\geq 2 \times 10^9/L$  pour chaque cycle de chimiothérapie jusqu'à 4 cycles. La durée d'administration maximale de filgrastim était de 14 jours pour chaque cycle.

Les protocoles de chimiothérapie étaient constitués de : VIDE ; VAC ; IVA ; vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide en alternance avec l'ifosfamide et l'étoposide (VDC/IE) ; ou ifosfamide, vincristine, actinomycine D et doxorubicine (IVADo).

### Critère de jugements

Le critère de jugement principal était la durée de la neutropénie sévère au cycle 1, qui était défini comme le nombre de jours avec une neutropénie sévère au cycle 1 (du début de la chimiothérapie jusqu'au jour 15). La neutropénie sévère était définie comme une neutropénie de grade 4 avec un nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$ . Si le nombre de neutrophiles était  $> 0,5 \times 10^9/L$ , la durée de la neutropénie sévère était fixée à 0.

Les critères de jugement secondaires étaient : l'incidence de la neutropénie sévère dans chaque cycle (1 à 4), l'incidence de la neutropénie très sévère<sup>6</sup> dans chaque cycle (1 à 4), l'incidence de la neutropénie fébrile<sup>7</sup> par cycle et à travers tous les cycles, la durée de neutropénie sévère des cycles 2 à 4 par cycle, la durée de la neutropénie très sévère des cycles 1 à 4 par cycle.

### Population de l'étude

Un total de 42 patients a été randomisés avec 21 patients dans le groupe lipegfilgrastim et 21 patients dans le groupe filgrastim.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 9,24 ans, 62% des patients sont de sexe masculin, 48% des patients avaient un rhabdomyosarcome et 52% avaient une tumeur d'Ewing, la majorité des patients n'avaient pas de maladie métastatique. Le délai moyen d'entrée dans l'étude par rapport au diagnostic était d'environ 2 mois, la majorité des patients ont eu recours à la chirurgie (95% dans le groupe lipegfilgrastim et 86% dans le groupe filgrastim).

### Résultats

Les analyses réalisées dans cette étude sont descriptives car l'étude ne disposait pas de la puissance nécessaire pour un test d'hypothèse formel.

39/42 (93%) patients ont été inclus dans l'analyse en PP. La durée de la neutropénie sévère au cycle 1 était en moyenne de 2,7 jours dans le groupe lipegfilgrastim et 2,5 jours dans le groupe filgrastim. L'estimation par le modèle de poisson est de 3,1 jours dans le groupe lipegfilgrastim et de 2,1 jours dans le groupe filgrastim :

L'analyse de sensibilité a lieu dans la population ITT : La durée de la neutropénie sévère au cycle 1 était en moyenne de 2,6 jours dans le groupe lipegfilgrastim et de 2,9 jours dans le groupe filgrastim. L'estimation par le modèle de poisson est de 2,9 jours dans le groupe lipegfilgrastim et de 2,5 jours dans le groupe filgrastim

<sup>6</sup> Neutropénie très sévère : nombre de neutrophiles  $< 0,1 \times 10^9/L$ .

<sup>7</sup> Neutropénie fébrile : température corporelle  $> 38,3^\circ C$  ou 2 mesures  $> 37,8^\circ C$  sous le bras ou dans l'oreille externe à au moins 2 heures d'intervalle et nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$  ou attendu à  $< 0,5 \times 10^9/L$  par cycle et à travers tous les cycles.

Concernant le critère secondaire de l'incidence des neutropénies fébriles analysé dans la population PP :

Pour le cycle 1, elle a été de 25% dans le groupe lipegfilgrastim et de 21% dans le groupe filgrastim.

Pour les cycles 1 à 4, elle est de 35% dans le groupe lipegfilgrastim et de 42% dans le groupe filgrastim.

Il n'y a pas d'analyse de données de qualité de vie prévue dans cette étude.

### 3.3 Profil de tolérance

Au total, 42 patients ont été inclus dans l'étude XM22-08 (21 patients dans le groupe lipegfilgrastim et 21 patients dans le groupe filgrastim). 37 patients sont allés au bout des 365 jours de suivi, 20 dans le groupe lipegfilgrastim et 17 dans le groupe filgrastim. La durée moyenne de traitement par lipegfilgrastim était de 100,8 jours (en moyenne 4 injections sur 4 cycles de chimiothérapie) et par filgrastim de 95 jours (en moyenne 31,7 injections sur 4 cycles).

Au total, tous les patients ont eu au moins un événement indésirable pendant l'étude.

La plupart des événements indésirables étaient rapportés dans des nombres similaires dans les deux groupes. Les événements indésirables les plus fréquents étaient, respectivement, dans les groupes lipegfilgrastim et filgrastim : l'anémie (76% versus 81%), la thrombopénie (62% versus 71%), la neutropénie (52% versus 48%), les vomissements (52% versus 38%), les nausées (38% versus 33%), la lymphopénie (43% versus 24%) et la leucopénie (14% versus 48%).

Pendant la période de traitement la survenue d'événements indésirables graves a concerné 12 (57%) patients dans le groupe lipegfilgrastim et 13 (62%) patients dans le groupe filgrastim.

Pendant la période de suivi dix-huit patients ont eu un événement indésirable grave dont une thrombopénie chez 7 patients, une lymphopénie chez 6 patients, une neutropénie chez 2 patients, une diminution des lymphocytes et des plaquettes chez 3 patients.

Un total de 94 échantillons provenant des 21 patients du groupe lipegfilgrastim ont été analysés. 7 échantillons provenant de 4 patients contenaient des anticorps anti-médicament. 3 de ces patients avaient des anticorps anti-médicament pré-existants. 2/7 échantillons étaient positifs aux anticorps neutralisants mais ces échantillons avaient été prélevés avant l'instauration du traitement.

Quatre patients (19%) ont arrêté le traitement dans le groupe filgrastim dont deux sont dus à des événements indésirables et un patient (5%) a arrêté le traitement dans le groupe lipegfilgrastim sans lien avec un événement indésirable.

Aucun événement fatal n'a été relevé pendant la période de traitement.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (qui touchent plus de 10% des patients) sont les douleurs musculosquelettiques telles que les douleurs osseuses ou douleurs dans les articulations, les muscles, les membres, la poitrine, le cou ou le dos et les nausées. D'autres effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher entre 1% et 10% des patients) sont la diminution des plaquettes, les maux de tête, les réactions cutanées (rougeur, éruption cutanée), le faible taux de potassium dans le sang, les douleurs dans la poitrine et les crachats de sang.

Le laboratoire a fourni les derniers rapports de tolérance de LONQUEX et notamment le dernier PSUR couvrant la période du 26 Juillet 2018 au 25 Juillet 2021.

Les investigations en cours lors du premier avis de la Commission sur le risque d'aortite et de glomérulonéphrite ont été closes avec une mise à jour de la section « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Il y a eu l'inclusion de « nausées » dans la liste des effets indésirables dans le RCP

ainsi que la révision des termes liés à la « douleur musculosquelettique » suite à une recommandation du PRAC.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié pendant la période de référence.

Le résumé des risques du PGR de LONQUEX (lipegfilgrastim) (version 14.1, 09 mars 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | Symptômes musculosquelettiques liés à la douleur<br>Réactions de type allergiques<br>Effets indésirables pulmonaires (incluant des maladies intersticielles pulmonaires, SDRA)<br>Thrombocytopénie<br>Leucocytose                                                                                                                                                                                   |
| <b>Risques importants potentiels</b> | Immunogénicité pouvant se manifester par une perte d'efficacité<br>Syndrome de Sweet<br>Crise drépanocytaire chez des patients atteints de drépanocytose<br>Vascularite cutanée<br>Splénomégalie, rupture splénique<br>Risque d'utilisation hors-AMM<br>Surdosage<br>Réduction des effets pharmacodynamiques chez des patients de plus de 95 kg<br>Progression d'une affection maligne sous-jacente |
| <b>Informations manquantes</b>       | Risques chez les enfants de moins de 18 ans<br>Risques chez les personnes âgées d'au moins 65 ans<br>Risques chez les femmes enceintes et allaitantes<br>Risques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques                                                                                                                                                                                         |

Concernant le risque potentiel d'accumulation de PEG dans différents organes chez les patients pédiatriques : dans les études non cliniques avec le lipegfilgrastim il n'y a pas eu d'accumulation de PEG observée. Même si un risque d'accumulation après un traitement sur le long terme chez les enfants n'a pas été démontré, l'administration de lipegfilgrastim est limitée à une durée de 1 an et l'exposition maximale serait  $\leq 0.010 \mu\text{mol/kg/mois}$  (seuil critique fixé  $\geq 0.4 \mu\text{mol/kg/mois}$ ). En considérant l'exposition mensuelle au lipegfilgrastim et la durée limitée de traitement, le risque potentiel dû à l'accumulation de PEG chez les enfants avec le lipegfilgrastim est vraisemblablement bas mais ne peut pas être entièrement exclus. Même si un risque pour les enfants dû à l'accumulation de PEG après un traitement sur le long terme n'a pas été démontré, tout possible effet de l'accumulation de PEG serait compensé par les effets négatifs connus de la chimiothérapie.<sup>8</sup>

## 4. Discussion

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie, les vomissements, les nausées et la lymphopénie. Le profil de tolérance de LONQUEX (lipegfilgrastim) chez l'enfant et l'adolescent a été globalement similaire à celui observé dans la population adulte. Cependant quelques différences ont été remarquées : par exemple l'anémie, la lymphopénie, la thrombopénie et les vomissements ont été observés plus fréquemment chez les patients

<sup>8</sup> EMA. EPAR extension d'indication LONQUEX (lipegfilgrastim) en date du 23 Juin 2022

pédiatriques que dans les essais cliniques chez l'adulte. De même des douleurs musculosquelettiques étaient plus fréquemment rapportées chez les adultes que les enfants.

L'efficacité du lipegfilgrastim a été extrapolée de l'adulte aux adolescents et enfants âgés d'au moins 2 ans sur la base de données de pharmacocinétique.

**Compte tenu des données d'efficacité extrapolées de l'adulte et du profil de tolérance globalement similaire à l'adulte rapporté, il n'est pas attendu d'impact de LONQUEX (lipegfilgrastim) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des adolescents et enfants à partir de l'âge de 2 ans.**

En conséquence, LONQUEX (lipegfilgrastim) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié chez l'adolescent et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LONQUEX (lipegfilgrastim) est une option thérapeutique au même titre que ses comparateurs cliniquement pertinents 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du « 18 septembre 2019<sup>1</sup> », la place de LONQUEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, il reste un traitement de première intention dans son indication.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont : les traitements cités dans le paragraphe 2.1.

Plusieurs G-CSF sont déjà disponibles (Cf chapitre 2. Environnement médical) :

- le filgrastim (NEUPOGEN, AMM octroyée en 1991) et ses biosimilaires qui sont indiqués chez les adultes et les enfants
- le lenograstim (GRANOCYTE, AMM octroyée en 1993) qui est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans
- la formulation pegylée du filgrastim, le pegfilgrastim (NEULASTA, AMM octroyée en 2002) et ses biosimilaires, améliorant la commodité d'emploi du filgrastim et la qualité de vie des patients de par l'allongement de sa demi-vie (une injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une injection quotidienne) qui sont indiqués uniquement chez les adultes.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital par leurs complications.
- Le lipegfilgrastim est un traitement à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est **important**.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un médicament de 1ère intention.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des neutropénies fébriles et de leur incidence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
  - pas d'impact supplémentaire démontré sur la morbi- mortalité et sur la qualité de vie,
  - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins :
  - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie

LONQUEx (lipegfilgrastim) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LONQUEx 6 mg et 6 mg/0,6 mL (lipegfilgrastim), solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LONQUEx 6 mg et 6 mg/0,6 mL (lipegfilgrastim), solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

### 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité disponibles chez l'adulte ayant démontré la non-infériorité du lipegfilgrastim versus pegfilgrastim,
- des données d'efficacité chez l'adolescent et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans, reposant principalement sur l'extrapolation des résultats d'efficacité observés chez l'adulte et des données de pharmacocinétique,
- du profil de tolérance chez l'enfant et l'adolescent globalement similaire à celui de l'adulte,
- du besoin médical partiellement couvert,



**la Commission considère que LONQUEX 6 mg et 6 mg/0,6 mL (lipegfilgrastim), solution injectable, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs pertinents (Cf. chapitre 2).**

## 5.5 Population cible

La population cible de LONQUEX (lipegfilgrastim) correspond aux patients adultes et aux enfants âgés de 2 ans et plus 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).

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 chapitre Place dans la stratégie thérapeutique).

D'après la base de données GLOBOCAN, le nombre de nouveaux cas de cancer estimés en France en 2020 était estimé à 467 965<sup>9</sup>. Selon l'InCa<sup>10</sup>, en 2020 plus de 347 000 personnes ont été traitées par chimiothérapie. 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 al<sup>11</sup> 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 86 750 et 129 800. La population cible de LONQUEX (lipegfilgrastim) est donc estimée entre 81 100 et 138 800 soit un maximum de 139 000 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.

Aucune étude épidémiologique française ne permet d'estimer le nombre d'enfants et adolescents compris entre l'âge de 2 ans et 17 ans recevant une chimiothérapie cytotoxique avec un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20 % ou compris entre 10 % et 20 % avec des facteurs de risques individuels.

Selon l'InCa<sup>12</sup>, les cancers sont des maladies rares avant l'âge de 18 ans, ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers en France. D'après la base GLOBOCAN<sup>9</sup>, il y aurait une incidence de 2 840 nouveaux cas de cancers chez les patients âgés entre 0 et 19 ans en 2020. En pratique le nombre d'enfants et adolescents susceptibles de recevoir un traitement par LONQUEX (lipegfilgrastim) est beaucoup plus restreint que le nombre d'adultes. Aussi, la population cible dans cette nouvelle indication pédiatrique (enfants de 2 à < 18 ans) ne devrait pas modifier sensiblement la population cible globale de LONQUEX (lipegfilgrastim).

**La population cible globale adultes et enfants est estimée à 139 000 patients.**

<sup>9</sup> <https://gco.iarc.fr/>, base consultée le 27 mars 2023

<sup>10</sup> <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>

<sup>11</sup> Viret F, Gonçalves A et al. G-CSF en oncologie. Bull Cancer 2006 ; 93:463-71.

<sup>12</sup> <https://pediatrie.e-cancer.fr/professionnels-de-sante/cancers-pediatriques/les-cancers-pediatriques-en-france>. Consulté le 13 avril 2023

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission souligne que la mise à disposition de LONQUEX (lipegfilgrastim) au dosage 6 mg/0,6 mL est adaptée à de jeunes enfants.

### → Portée de l'avis

**Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :**

- aux présentations LONQUEX, 6 mg et 6 mg/0,6 mL, solution injectable

## 6. Annexes

Tableau 1 : Caractéristiques des patients selon le groupe de traitement, la chimiothérapie administrée au cycle 1 et la cohorte d'âge.

| Régimes de chimiothérapie | Lipegfilgrastim (100 µg/kg)<br>N= 21 |                       |                        | Filgrastim (5 µg/kg)<br>N= 21 |                       |                        |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
|                           | 2 à < 6 ans<br>(n=7)                 | 6 à < 12 ans<br>(n=8) | 12 à < 18 ans<br>(n=6) | 2 à < 6 ans<br>(n=7)          | 6 à < 12 ans<br>(n=6) | 12 à < 18 ans<br>(n=8) |
| IVA                       | 3                                    | 2                     | 2                      | 2                             | 2                     | 3                      |
| VAC                       | 1                                    | 0                     | 0                      | 0                             | 0                     | 0                      |
| IVADo                     | 1                                    | 1                     | 0                      | 3                             | 1                     | 0                      |
| VDC/IE                    | 1                                    | 0                     | 1                      | 0                             | 0                     | 0                      |
| VIDE                      | 1                                    | 5                     | 3                      | 2                             | 3                     | 5                      |

IVA= ifosfamide, vincristine, actinomycine D ; IVADo= ifosfamide, vincristine, actinomycine D, doxorubicine ; VAC= vincristine, actinomycine D, cyclophosphamide ; VDC/IE= vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide en alternance avec ifosfamide et etoposide ; VIDE= vincristine, ifosfamide, doxorubicine, etoposide.

Tableau 2 : Durée de neutropénie sévère au cycle 1 de chimiothérapie, selon le groupe de traitement et la cohorte d'âge (analyse PP)

|                        | Lipegfilgrastim (100 µg/kg)<br>N= 20/21 |                         |                          | Filgrastim (5 µg/kg)<br>N= 19/21 |                         |                          |
|------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                        | 2 à < 6 ans<br>(n=6/7)                  | 6 à < 12 ans<br>(n=8/8) | 12 à < 18 ans<br>(n=6/6) | 2 à < 6 ans<br>(n=7/7)           | 6 à < 12 ans<br>(n=5/6) | 12 à < 18 ans<br>(n=7/8) |
| Moyenne (ET)           | 2,0 (1,55)                              | 2,8 (2,31)              | 3,3 (2,88)               | 3,3 (2,06)                       | 2,2 (2,28)              | 2,0 (2,08)               |
| Médiane<br>(min ; max) | 2,0 (0 ; 4)                             | 2,5 (0 ; 7)             | 4,0 (0 ; 7)              | 3,0 (1 ; 7)                      | 2,0 (0 ; 5)             | 2,0 (0 ; 5)              |

Tableau 3 : Incidence de la neutropénie fébrile au cycle 1 de chimiothérapie, selon le groupe de traitement et la cohorte d'âge (analyse PP)

| Régimes de chimiothérapie | Lipegfilgrastim (100 µg/kg)<br>N= 20/21 |                         |                          | Filgrastim (5 µg/kg)<br>N= 19/21 |                         |                          |
|---------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                           | 2 à < 6 ans<br>(n=6/7)                  | 6 à < 12 ans<br>(n=8/8) | 12 à < 18 ans<br>(n=6/6) | 2 à < 6 ans<br>(n=7/7)           | 6 à < 12 ans<br>(n=5/6) | 12 à < 18 ans<br>(n=7/8) |
| Cycle 1, n (%)            | 2 (33)                                  | 2 (25)                  | 1 (17)                   | 2 (29)                           | 1 (20)                  | 1 (14)                   |
| OR (95% CI)               | 1,25 (0,062 ; 24,711)                   | 1,33 (0,050 ; 98,069)   | 1,20 (0,013 ; 109,698)   | NA                               | NA                      | NA                       |
| Global, n (%)             | 2 (33)                                  | 4 (50)                  | 1 (17)                   | 5 (71)                           | 2 (40)                  | 1 (14)                   |
| OR (95% CI)               | 0,20 (0,011 ; 3,235)                    | 1,50 (0,099 ; 27,079)   | 1,20 (0,013 ; 109,698)   | NA                               | NA                      | NA                       |