

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mai 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 22 janvier 2014
a fait l'objet d'une audition le 14 mai 2014 et d'observations du laboratoire examinées le 28
mai 2014*

LONQUEX 6 mg , solution injectable – seringue (verre) 0,6 ml

B/1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité (CIP : 34009 275 889 9 0)

Laboratoire TEVA SANTE

DCI	lipegfilgrastim
Code ATC (2012)	L03AA14 (facteurs de croissance granulocytaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). »

SMR	Le service médical rendu par LONQUEX est insuffisant
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations	La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) » et aux posologies de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	25/07/2013 (procédure centralisée) Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après : Étude de sécurité post-autorisation visant à fournir une évaluation supplémentaire des risques de progression de la maladie et de mortalité associés à LONQUEX chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique. Les risques doivent être déterminés par rapport à un comparateur établi et à un placebo et une évaluation objective de la progression de la maladie doit être effectuée. Un modèle clinique disposant d'une sensibilité adéquate doit être sélectionné pour l'évaluation des risques ci-dessus. Soumission du rapport d'étude final : 30/06/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle Prescription initiale réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classification ATC	2012 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunomodulateurs L03A Immunostimulants L03AA Facteurs de croissance granulocytaire L03AA14 lipegfilgrastim
--------------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité LONQUEX 6 mg, solution injectable – seringue (verre) 0,6 ml, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, à l'initiative du laboratoire.

Le lipegfilgrastim, principe actif de LONQUEX, est un nouveau facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) à longue durée d'action, destiné à prévenir et réduire la durée des neutropénies induites par chimiothérapie cytotoxique.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) »

04 POSOLOGIE

« Posologie

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

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique

Le mécanisme de clairance étant dépendant des neutrophiles, il n'y a pas lieu de s'attendre à ce que les propriétés pharmacocinétiques du lipegfilgrastim soient influencées par l'insuffisance rénale ou hépatique.

Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LONQUEX chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La solution doit être injectée par voie sous-cutanée (SC). Les injections doivent être effectuées dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse.

La première injection de LONQUEX doit être effectuée sous supervision médicale directe. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les chimiothérapies cytotoxiques présentent un risque important de toxicité du système hématopoïétique et peuvent provoquer l'apparition de neutropénies sévères et prolongées. Ces neutropénies chimio-induites sont à l'origine de complications infectieuses nécessitant l'hospitalisation du patient et sont susceptibles d'engager le pronostic vital¹.

Pour rappel, les neutropénies sont définies comme un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à $1,5 \times 10^9$ /L ; la neutropénie fébrile est, elle, définie par un NAN inférieur à $0,5 \times 10^9$ /L accompagné de fièvre (température corporelle axillaire supérieure à 38,5°C pendant au moins une heure) ou de signes cliniques de sepsis²

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

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

La mise à disposition d'un nouveau facteur de croissance granulocytaire le lenograstim (GRANOCYTE, AMM octroyée en 1993) et plus récemment de biosimilaires du filgrastim (NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO) a permis d'introduire des alternatives thérapeutiques.

¹ LONQUEX : EPAR (European public assessment report). 2013

² Apro MS et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32

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

L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO³), l'European Society for Medical Oncology (ESMO⁴) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC²) (Figure 1) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients pour lesquels les facteurs de risque individuels le justifient (notamment âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumorale médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large, polychimiothérapie).

³ Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. ASCO 2006; 24, number 19

⁴ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(supplement 5):v248-v251

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

DCI (spécialité)	Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Même classe pharmaco-thérapeutique : facteurs de croissance leucocytaire					
pegfilgrastim (NEULASTA)	AMGEN	Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques)	Important 3/09/2008	<p>ASMR I :</p> <p>NEULASTA® partage avec NEUPOGEN® (filgrastim) l'ASMR de niveau I pour la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).</p> <p>Bien qu'aucun bénéfice en terme d'efficacité ou de tolérance n'ait été noté, la Commission souligne l'intérêt important en terme de commodité d'emploi et de qualité de vie avec cette forme pégylée de filgrastim : injection unique par cycle de chimiothérapie au lieu d'une administration quotidienne (11 en moyenne) d'où moindre recours à du personnel infirmier, absence de nécessité du contrôle répété de la numération formule sanguine.</p>	Oui

DCI (spécialité)	Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Même classe pharmaco-thérapeutique : facteurs de croissance leucocytaire					
filgrastim (NEUPOGEN)	AMGEN	Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et 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 sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique. L'administration au long cours de NEUPOGEN® chez les patients, enfants ou adultes atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10 ⁹ /L et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.	Important 14/09/2011	ASMR I : L'administration de NEUPOGEN® à des patients atteints de cancer ou de neutropénies chroniques sévères (congénitales, cyclique ou idiopathique) a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur. A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont NEUPOGEN®, ont toujours une place importante dans les différentes indications et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.	Oui
		Mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant.	Important	ASMR III : Dans l'indication « mobilisation des cellules souches progénitrices chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe », NEUPOGEN® apporte une amélioration du service médical rendu modéré (niveau III) dans la stratégie thérapeutique.	Oui
		Neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 1 x 10 ⁹ /L) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire les risques d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.	Important	ASMR III : Dans l'indication « traitement des neutropénies persistantes des patients infectés par le VIH à un stade avancé », NEUPOGEN® apporte une amélioration du service médical rendu modéré (niveau III) dans la stratégie thérapeutique.	Oui
filgrastim (NIVESTIM) (biosimilaire)	HOSPIRA FRANCE	Indications identiques à celles de NEUPOGEN®	Important pour toutes les indications 16/02/2011	ASMR V : NIVESTIM®, en tant que biosimilaire, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NEUPOGEN®	Oui

DCI (spécialité)	Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Même classe pharmaco-thérapeutique : facteurs de croissance leucocytaire					
filgrastim (RATIOGRASTIM) (biosimilaire)	TEVA SANTE	Indications identiques à celles de NEUPOGEN®	Important pour toutes les indications 10/12/2008	ASMR V : RATIOGRASTIM® 30 MUI et 48 MUI n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités NEUPOGEN® 30 MUI et 48 MUI.	Oui
filgrastim (TEVAGRASTIM) (biosimilaire)	TEVA SANTE	Indications identiques à celles de NEUPOGEN®	Important pour toutes les indications 4/03/2009	ASMR V : TEVAGRASTIM® 30 MUI et 48 MUI n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités NEUPOGEN® 30 MUI et 48 MUI.	Oui
filgrastim (ZARZIO®) (biosimilaire)	SANDOZ	Indications identiques à celles de NEUPOGEN®	Important pour toutes les indications 24/06/2009	ASMR V : ZARZIO® 30 MUI et 48 MUI n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités NEUPOGEN® 30 MUI et 48 MUI.	Oui
Lenograstim (GRANOCYTE®)	CHUGAI	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.	Important 4/11/2009	ASMR I : L'administration des facteurs de croissance G-CSF, dont GRANOCYTE® à des patients atteints de cancer, a constitué, au début des années 1990, un progrès thérapeutique majeur. A ce jour, les facteurs de croissance G-CSF, dont 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.	
		Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.	Important	ASMR I : Pour les deux autres indications concernées : « Mobilisation de cellules souches périphériques chez les patients en vue d'une autogreffe » et « réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées », la Commission considère que les deux facteurs de croissance, dont GRANOCYTE®, ont toujours une place importante et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.	Oui

DCI (spécialité)	Laboratoire	Indication	SMR (date du dernier avis)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Même classe pharmaco-thérapeutique : facteurs de croissance leucocytaire					
		Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.	Important	<p>ASMR III : Dans l'indication mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe, GRANOCYTE® partage le niveau d'ASMR III accordé à NEUPOGEN®.</p> <p>ASMR I : Pour les deux autres indications concernées : « Mobilisation de cellules souches périphériques chez les patients en vue d'une autogreffe » et « réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées », la Commission considère que les deux facteurs de croissance, dont GRANOCYTE®, ont toujours une place importante et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.</p>	Oui

► Conclusion

Le comparateur le plus pertinent est NEULASTA, il s'agit de l'unique facteur de croissance granulocytaire à longue durée d'action disponible et par conséquent strictement comparable à LONQUEX. Les autres G-CSF présentés ci-dessus sont des facteurs de croissance granulocytaire de courte durée d'action, pouvant être administrés en SC ou en IV et destinés à des indications complémentaires à celles de LONQUEX.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Espagne	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Italie	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Belgique	OUI (100%)	Liste de tumeurs prédéfinies (voir site INAMI)
Autriche	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Pays-Bas	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Croatie	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Danemark	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Finlande	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Hongrie	OUI (100%)	Prophylaxie secondaire
Irlande	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Lettonie	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Luxembourg	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Pologne	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Suède	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Slovénie	OUI (100%)	Indication de l'AMM
République Tchèque	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Grèce	OUI (100%)	Indication de l'AMM
Autres pays Européens	En cours d'évaluation	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité du lipegfilgrastim (LONQUEx) repose principalement sur une étude de non-infériorité versus pegfilgrastim (NEULASTA) en termes de durée de neutropénie sévère (DNS) au cycle 1 de chimiothérapie, réalisée chez des patients atteints d'un cancer du sein de stade⁵ II à haut risque, III ou IV (étude XM22-03).

08.1 Efficacité

8.1.1 Description de l'étude

Tableau 1 : Description de l'étude

Etude XM22-03	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du lipegfilgrastim par rapport au pegfilgrastim en termes de durée de neutropénie sévère chez des patients atteints d'un cancer du sein au cours du 1 ^{er} cycle de chimiothérapie myélosuppressive.
Méthode	Etude de phase III contrôlée versus pegfilgrastim, randomisée en double aveugle.
Population étudiée	Patients atteints d'un cancer du sein de stade II à haut risque, III ou IV (classification d'après l' <i>American Joint Committee on Cancer – AJCC</i>) ⁵
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Hommes ou femmes ≥ 18 ans.- Cancer du sein de stade II à haut risque, III ou IV (classification d'après l'<i>American Joint Committee on Cancer – AJCC</i>).⁵- Chimiothérapie planifiée pour 4 cycles avec docétaxel / doxorubicine.- Patients naïfs de chimiothérapie antérieure.- Indice fonctionnel ECOG⁶ ≤ 2.- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 10⁹/L et numération plaquettaire ≥ 100 x 10⁹/L.- Fonctions cardiaque, hépatique et rénale normales.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Participation dans un essai clinique dans les 30 jours précédant la randomisation.- Exposition antérieure au filgrastim, pegfilgrastim ou lénograstim ou autre G-CSF dans un développement clinique, dans les 6 mois précédant la randomisation.- Hypersensibilité connue au docétaxel ou à la doxorubicine, au filgrastim, pegfilgrastim ou au lénograstim.- Neuropathie de grades 2 ou plus.- Traitement antibiotique par voie générale dans les 72 heures précédant la chimiothérapie.- Traitement par du lithium.- Traitement chronique par des corticostéroïdes oraux.

⁵ Breast cancer staging - American Joint Committee on Cancer. Disponible en ligne : [URL]: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Cancer%20Staging%20Poster%20Picture%20Library/BreastPoster1.jpg>

Groupement en stades

Stade 0 : TisN0M0

Stade I : T1N0M0

Stade IIa : T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0

Stade IIb : T2N1M0, T3N0M0

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

Stade IIIb : T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0

Stade IIIc : n'importe quel TN3M0

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

⁶ Indice fonctionnel ECOG : Echelle du Eastern Cooperative Oncology Group. Echelle gradée de 0 à 4 permettant de définir l'état du patient, à savoir ses capacités sur le plan fonctionnel.

	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie ou chirurgie d'une tumeur dans les 4 semaines précédant la randomisation. - Antécédents de greffe de moelle osseuse ou cellules souches. - Affection maligne dans les 5 années précédentes, autre que les carcinomes basocellulaires, les carcinomes à cellules squameuses ou le cancer du col de l'utérus. - Toute maladie ou condition qui d'après l'investigateur pourrait affecter la tolérance du patient ou l'évaluation des critères de l'étude. - Grossesse ou allaitement.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, pour recevoir lipegfilgrastim 6 mg ou pegfilgrastim 6 mg en injection sous-cutané à J2 de chaque cycle de chimiothérapie.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Après randomisation, les patients recevaient la chimiothérapie (doxorubicine 60 mg/m² et docétaxel 75 mg/m²) à J1 de chaque cycle. La chimiothérapie était répétée toutes les 3 semaines avec un maximum de 4 cycles à moins d'un report en raison d'un NAN ou d'une numération plaquettaire trop basse. Un délai maximal de 14 jours était acceptable. - Le lipegfilgrastim ou pegfilgrastim était administré par voie SC à J2 de chaque cycle. - Une Visite de fin d'étude et 2 visites de suivi à la recherche d'éventuels anticorps avaient lieu à J180 et J360 de l'étude.
Traitements associés	Chimiothérapie (doxorubicine 60 mg/m ² et docétaxel 75 mg/m ²) administrée à J1 de chaque cycle.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de la neutropénie sévère (DNS) au cycle 1 <p><u>Neutropénie sévère</u> = neutropénie de grade 4 avec nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 0,5 x 10⁹/L</p> <p><u>DNS</u> = Nb de jours suivant la chimiothérapie au cours desquels le NAN < 0,5 x 10⁹/L</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence de la neutropénie fébrile (NF) au cours des cycles 1 à 4 de chimiothérapie et incidence globale de la NF sur l'ensemble des 4 cycles de chimiothérapie (évaluation par l'investigateur) - DNS au cours des cycles 2, 3 et 4 de chimiothérapie <p>Au cours des cycles 1, 2, 3 et 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence de la neutropénie sévère. - Profondeur du nadir (taux le plus bas de neutrophiles dans le sang). - Délai d'apparition du nadir, défini comme le temps écoulé entre l'administration de la chimiothérapie et l'apparition du nadir. - Temps jusqu'à normalisation des neutrophiles : nombre de jours entre l'administration de la chimiothérapie et l'atteinte du NAN ≥ 2 x 10⁹ /L au cours des cycles 1 à 4). - Temps de normalisation des neutrophiles à partir de l'atteinte du nadir : nombre de jours entre le nadir et l'atteinte du NAN ≥ 1,5 x 10⁹ /L au cours des cycles 1 à 4. - Proportion de patients ayant eu des doses de chimiothérapie réduites, non administrées ou reportées - Durée d'hospitalisation (jours) et de séjour dans un service de soins intensifs liés à la prise en charge d'une NF ou aux infections dues à une NF - Qualité de vie mesurée avec les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23 (spécifique au cancer du sein). Ces questionnaires ont été remplis par les patients une première fois 24h avant le début du cycle 1 puis une seconde fois au cours de la visite de fin d'étude.
Analyse statistique	<p>Analyse sur la population en per-protocole : Du fait de la différence minime recherchée, la méthode des moindres carrés et la régression de Poisson ont été utilisées pour l'analyse statistique.</p> <p>Le critère principal d'efficacité a été analysé avec un modèle de régression de Poisson, prenant en compte le traitement, le pays, le type de chimiothérapie (adjuvant/métastatique), et la catégorie de poids (≤60 kg, > 60 et ≤ 75 kg, > 75 kg), comme effets fixes, et la valeur du NAN mesurée à J1 du cycle 1 comme covariable.</p> <p>Le lipegfilgrastim est considéré comme non-inférieur au pegfilgrastim en termes de DNS au cycle 1 si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des DNS entre les deux groupes de traitement était inférieure à 1 jour.</p>

8.1.2 Résultats d'efficacité sur le critère principal de jugement

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

Les résultats ont été analysés dans la population en PP définie par les patients randomisés pour lesquels aucune violation majeure du protocole n'a eu lieu pendant la durée de l'étude. Les effectifs de la population en PP ont été les suivants :

- groupe pegfilgrastim : n = 94
- groupe lipegfilgrastim : n = 94

Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre les populations en ITT et en PP, et également entre les deux groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 51,1 ans dans le groupe pegfilgrastim versus 49,9 ans dans le groupe lipegfilgrastim. Il s'agissait de femmes (100 %). Leur poids moyen était de 73,2 kg (pegfilgrastim) versus 73,9 kg (lipegfilgrastim).

Tableau 2 : Caractéristiques et évaluation du Cancer du sein dans chaque groupe de traitement

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

* Indice ECOG :

0 = Pleinement actif - Le patient peut exercer son activité normale sans aucune restriction

1 = Patient ambulatoire, restreint dans les activités physiques fatigantes mais pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau.

2 = Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Alitement pendant moins de 50% de la journée.

Durée de la neutropénie sévère (DNS) au cours du cycle 1 :

Pegfilgrastim 6 mg N = 94	Lipegfilgrastim 6 mg N = 94	Différence Lipegfilgrastim 6 mg versus pegfilgrastim 6 mg		
DNS moy ± SD [jours]		LSM	IC 95%	p-value
0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,9	-0,218	-0,498 à 0,062	0,1260

La non-infériorité du lipegfilgrastim vs pegfilgrastim a été démontrée sur la DNS au cours du cycle 1 : la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence des DNS au cycle 1 entre les deux groupes de traitement (différence : -0,218, IC95% = [-0,498 ; 0,062]) a été inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (1 jour).

Les résultats de la population en ITT ont été similaires à ceux de la population en PP.

Par ailleurs, 51,1% des patients (48/94 patients) traités par pegfilgrastim et 43,6% des patients (41/94 patients) traités par lipegfilgrastim ont eu une neutropénie sévère au cycle 1 de chimiothérapie.

8.1.3 Résultats d'efficacité sur les critères secondaires de jugement

Les résultats ont été analysés dans la population en PP. Les résultats observés dans la population en ITT ont été comparables pour l'ensemble des critères secondaires.

Incidence de la neutropénie fébrile :

Au cours de l'étude : 3 cas ont été décrits dans le groupe pegfilgrastim (tous au cours du cycle 1) et aucun cas n'a été recensé dans le groupe lipegfilgrastim.

DNS au cours des cycles 2, 3 et 4 :

Aucune différence n'a été observée entre pegfilgrastim et lipegfilgrastim en termes de DNS :

- au cours du cycle 2 (différence : -0,123, IC_{95%} = [-0,282 ; 0,036], NS),
- au cours du cycle 3 (différence : -0,029, IC_{95%} = [-0,145 ; 0,087], NS),
- au cours du cycle 4 (différence : 0,008, IC_{95%} = [-0,147 ; 0,163], NS).

Incidence de la neutropénie sévère :

Cycle	Pegfilgrastim 6 mg			Lipegfilgrastim 6 mg			Lipegfilgrastim 6 mg versus pegfilgrastim 6 mg		
	N	n	%	N	n	%	Odds Ratio	IC 95%	p
Incidence de la neutropénie sévère au cours des cycles 1 à 4									
1	94	48	51,1	94	41	43,6	0,745	0,405 ; 1,369	NS
2	93	20	21,5	94	8	8,5	0,291	0,110 ; 0,769	0,0130
3	91	11	12,1	93	8	8,6	0,676	0,249 ; 1,835	NS
4	91	11	12,1	90	11	12,2	0,997	0,391 ; 2,545	NS
Tous	94	55	58,5	94	47	50,0	0,708	0,383 ; 1,309	NS

Profondeur du nadir et délai d'apparition du nadir au cours des cycles 1 à 4

	Pegfilgrastim 6 mg		Lipegfilgrastim 6 mg		Lipegfilgrastim 6 mg versus pegfilgrastim 6 mg		
Profondeur du nadir au cours des cycles 1 à 4							
	N	Moy ± SD (10 ⁹ /L)	N	Moy ± SD (10 ⁹ /L)	LSM	IC 95%	p
Cycle 1	94	1,0 ± 1,3	94	1,2 ± 1,3	0,189	-0,137 ; 0,515	NS
Cycle 2	94	2,0 ± 1,6	94	2,6 ± 2,1	0,659	0,110 ; 1,207	0,0189
Cycle 3	94	2,0 ± 1,5	94	2,5 ± 1,6	0,475	0,033 ; 0,917	0,0353
Cycle 4	94	2,3 ± 1,8	94	2,7 ± 1,7	0,404	-0,095 ; 0,904	NS

	Pegfilgrastim 6 mg		Lipegfilgrastim 6 mg		Lipegfilgrastim 6 mg versus pegfilgrastim 6 mg		
Délai d'apparition du nadir au cycle 1 à 4							
	N	Moy ± SD [jours]	N	Moy ± SD [jours]	LSM	IC 95%	p
Cycle 1	94	7,0 ± 3,2	94	6,8 ± 3,6	-	-	-
Cycle 2	94	8,3 ± 4,4	94	8,5 ± 5,3	-	-	-
Cycle 3	94	8,5 ± 4,6	94	8,3 ± 4,8	-	-	-
Cycle 4	94	8,9 ± 5,3	94	10,0 ± 6,2	-	-	-

Temps jusqu'à normalisation des neutrophiles : nombre de jours entre l'administration de la chimiothérapie et l'atteinte du NAN ≥ 2 x 10⁹ /L au cours des cycles 1 à 4

Cycle	Pegfilgrastim 6 mg		Lipegfilgrastim 6 mg		Lipegfilgrastim 6 mg versus pegfilgrastim 6 mg		
	N	Moy ± SD [jours]	N	Moy ± SD [jours]	LSM	IC 95%	p
1	94	7,4 ± 3,6	94	5,9 ± 3,4	-1,589	-2,615 ; 0,563	0,0026
2	94	5,3 ± 4,6	94	3,6 ± 4,1	-1,661	-2,886 ; -0,436	0,0082
3	94	5,1 ± 4,3	94	3,9 ± 4,8	-1,344	-2,579 ; -0,108	0,0332
4	94	4,3 ± 4,7	94	3,3 ± 4,1	-0,802	-2,098 ; 0,493	NS

Proportion de patients ayant eu des doses de chimiothérapie réduites, non administrées ou reportées

	Pegfilgrastim 6 mg			Lipegfilgrastim 6 mg		
Report de l'administration de la chimiothérapie						
	N	n	%	N	n	%
Cycle 2	93	12	12,9	94	13	13,8
Cycle 3	91	17	18,7	93	14	15,1
Cycle 4	91	7	7,7	90	4	4,4

	Pegfilgrastim 6 mg			Lipegfilgrastim 6 mg		
Réduction de la dose de chimiothérapie ou annulation de la chimiothérapie						
	N	n	%	N	n	%
Cycle 2	93	4	4,3	94	0	0
Cycle 3	91	2	2,2	93	0	0
Cycle 4	91	2	2,2	90	0	0

Qualité de vie des patients

La qualité de vie des patients a été déterminée à partir de deux questionnaires : l'EORTC QLQ-C30 et l'EORTC QLQ-BR23.

Une diminution de la qualité de vie des patients a été observée entre ces deux visites dans les deux groupes de traitement. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement sur la différence de qualité de vie quottée entre le début et la fin de l'étude sur ces deux échelles.

08.2 Tolérance

L'évaluation de la tolérance du lipegfilgrastim (LONQUEX) repose principalement sur trois études : l'étude XM22-03 (présentée ci-dessus), une étude de phase II (XM22-02-INT) contrôlée, randomisée versus pegfilgrastim en double aveugle, et une étude de phase III (XM22-04) contrôlée, randomisée versus placebo en double aveugle.

Les patients inclus dans l'étude XM22-04, recevaient une chimiothérapie à base de cisplatine 80mg/m² et d'étoposide 120 mg/m², en traitement d'un cancer du poumon non à petites cellules. Cette association de chimiothérapie présente un risque de neutropénie fébrile de 8 à 18%^{7,8,9,10,11}, et a permis l'utilisation d'un groupe contrôle placebo telles que les recommandations de l'EMA³ le préconisent. En revanche, cette population ne correspondait pas à la population définie dans les recommandations européennes^{2,4} comme requérant un traitement préventif par G-CSF, cette étude n'a donc pu être prise en compte dans l'évaluation des données d'efficacité du lipegfilgrastim.

La sécurité du lipegfilgrastim a été évaluée (EPAR, RCP) sur la base des résultats de ces 3 études cliniques, qui ont inclus 503 patients (traités à différentes posologies par le lipegfilgrastim) et 76 volontaires sains ayant reçu au moins une dose de lipegfilgrastim.

8.2.1 Etude XM22-03

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

Les effectifs de la population en ITT sont les suivants :

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

⁷ Bonomi P et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000;18:623–31.

⁸ Cardenal F et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:12–8.

⁹ Eckardt JR et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24:2044–51.

¹⁰ Hanna N et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24:2038–43.

¹¹ Mavroudis D et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol 2001 ;12:463-70.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.2.2 Données groupées des trois études

Selon l'EPAR¹ (P 92, 93, 95 et 103) :

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

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

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

8.2.3 Immunogénicité

Selon le RCP :

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

La plupart des médicaments biologiques suscitent un certain degré de réponse par production d'anticorps dirigés contre le médicament. Cette réponse par anticorps peut, dans certains cas, entraîner des effets indésirables ou une perte d'efficacité. Si un patient ne répond pas au traitement, des évaluations complémentaires doivent être réalisées.

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude de non-infériorité, comparative versus pegfilgrastim (NEULASTA), chez 202 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II à haut risque, III ou IV et traité par une chimiothérapie cytotoxique, la non-infériorité du lipegfilgrastim a été démontrée par rapport à pegfilgrastim sur la durée de neutropénie sévère (DNS) au cycle 1 de chimiothérapie : différence entre les traitements: -0,218, IC95% = [-0,498 ; 0,062]) soit une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure 1 jour, seuil de non-infériorité prédéfini

L'analyse principale a été réalisée sur la population en PP (94 patients dans chaque groupe de traitement).

L'évaluation de la tolérance du lipegfilgrastim repose principalement sur trois études : une étude de phase II (XM22-02-INT, n=208) et une étude de phase III (XM22-03, n=202), contrôlées, randomisées versus pegfilgrastim en double aveugle, et une étude de phase III (XM22-04, n=373) contrôlée, randomisée versus placebo en double aveugle. Le profil de tolérance a été évalué sur la population en ITT de ces études.

Dans l'étude randomisée en double aveugle XM22-03, avec lipegfilgrastim versus pegfilgrastim :

- Le pourcentage d'événements indésirables a été de 99% vs 98% et celui d'événements indésirables liés au traitement de 27,7% vs 25,7% : il s'agissait le plus souvent de douleurs musculosquelettiques (douleurs osseuses, myalgies, arthralgies), des érythèmes et des nausées ;
- le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 3% (3/101) vs 2% (2/101) et celui pour événement indésirable liés au traitement de 0 vs 1% (1/101) ;
- des événements indésirables sévères (grades 3-4) ont été rapportés chez 25,7% des patients (26/101) vs 34,7% (35/101), les principaux étant : neutropénie (15,8% vs 21,8%), alopecie (8,9% vs 9,9%), leucopénie (5,0% vs 3,0%), neutropénie fébrile (1,0% vs 3,0%), anémie (2,0% vs 1,0%) ;
- Des événements indésirables sévères (grades 3-4) liés au traitement ont été rapportés chez 1 patient dans le groupe lipegfilgrastim (1 cas d'épistaxis) et chez 2 patients dans le groupe pegfilgrastim (1 cas de neutropénie et 1 cas de tachycardie paroxystique).

La mortalité plus élevée avec le lipegfilgrastim : 12,5 % (31/248 patients) qu'avec le placebo : 7,2% (9/125 patients), observée à court terme (J85) dans l'étude XM22-04 (cancer du poumon non à petites cellules), constitue un signal de pharmacovigilance : une incertitude subsiste quant à l'impact de ce produit ou d'un effet de classe sur la progression de la pathologie maligne. Ces décès ont été, le plus fréquemment consécutifs à un événement indésirable en lien avec la pathologie ou à la progression de la pathologie maligne. Ce signal n'a pas été relevé dans l'étude XM22-03 (Cancer du sein). Par conséquent la mise en place d'une étude de sécurité clinique post-autorisation a été requise par le CHMP.

08.4 Programme d'études

Le CHMP a requis la mise en place d'une étude de sécurité clinique post-autorisation avec pour objectif de fournir une évaluation supplémentaire des risques de progression de la maladie et de mortalité associés au lipegfilgrastim chez les patients atteints d'une affection maligne et traités par une chimiothérapie cytotoxique.

Les risques doivent être déterminés par rapport au pegfilgrastim et à un placebo, et une évaluation objective de la progression de la maladie cancéreuse doit être effectuée. Un modèle clinique disposant d'une sensibilité adéquate doit être sélectionné pour l'évaluation de ces risques. La soumission du rapport d'étude final est attendu le 30/06/2017.

Un plan d'investigation pédiatrique est mis en œuvre pour répondre à la demande de l'EMA (EMA-001019-PIP01-10, décision EMA P/112/2011 du 6 mai 2011) au travers de deux études (XM22-07 et XM22-08) chez des sujets âgés de 2 à 18 ans présentant un cancer et traités par chimiothérapie neutropéniante. Elles ont pour objectif de développer une présentation pédiatrique en flacon permettant un dosage flexible.

- XM22-07 (phase I) : étude de pharmacocinétique ;
- XM22-08 (phase III) : étude d'efficacité.

L'innocuité et la tolérance seront étudiées dans les deux études. Les résultats d'efficacité seront extrapolés à la population pédiatrique de moins de 2 ans.

Enfin, LONQUEx fait l'objet d'un plan de gestion des risques mis en place lors de l'obtention de son AMM.

Risques identifiés et potentiels du PGR à fournir dans les PSUR :

Risques identifiés

- Douleurs musculosquelettiques
- Réactions allergiques
- Effets indésirables pulmonaires (pneumonies interstitielles, SDRA)
- Thrombopénie
- Leucocytose

Risques potentiels

- Immunogénicité provoquant une perte d'efficacité. Les données d'immunogénicité des études pédiatriques XM22-07 et XM22-08 devront également être fournies.
- Syndrome de Sweet
- Crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose
- vascularite cutanée
- splénomégalie/rupture splénique
- Utilisation hors-AMM
- Surdosage
- Progression du processus malin.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

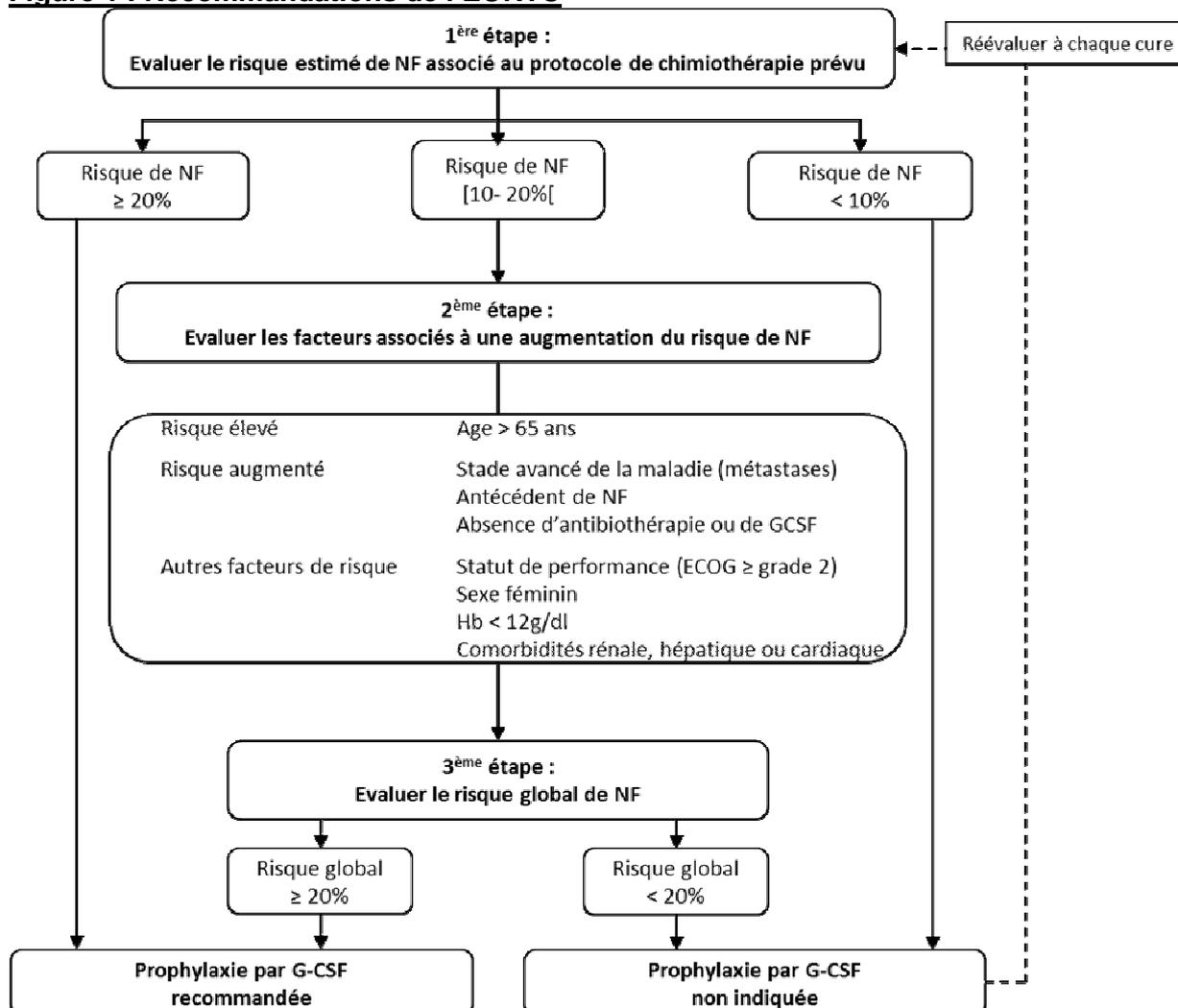
L'utilisation des facteurs de croissance (G-CSF) en cancérologie est recommandée par l'American Society of Clinical Oncology Practice (ASCO¹²), l'European Society for Medical Oncology (ESMO¹³) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC²) (Figure 1) chez les patients soumis 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,

¹² Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. ASCO 2006; 24, number 19

¹³ Crawford J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2010; 21(supplement 5):v248-v251

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.

Figure 1 : Recommandations de l'EORTC



Source : Apro MS et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* (2011) 47:8-32.

En raison de l'absence d'avantage en termes d'efficacité et du risque de surmortalité précoce lors de son utilisation dans le cancer du poumon non à petites cellules, le lipegfilgrastim (LONQUEX), facteur de croissance granulocytaire de longue durée d'action, ne peut être considéré comme une alternative au pegfilgrastim (NEULASTA) en traitement de première intention dans la prévention primaire* et secondaire** de la neutropénie fébrile chimio-induite chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique actuelle ne peut être définie.

* Administration de G-CSF, avant la survenue de la neutropénie, au cycle 1 et aux suivants.

** Administration de G-CSF, si un épisode neutropénique a été observé au cycle précédent, puis administration aux cycles suivants.

L'utilisation curative des facteurs de croissance doit se limiter uniquement, selon l'EORTC² aux patients présentant une neutropénie chimio-induite, qui ne répondraient pas au traitement antibiotique approprié et qui développeraient des complications infectieuses mettant le pronostic vital en jeu (telles qu'un sepsis sévère ou un choc septique).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ La neutropénie fébrile engage le pronostic vital de par les complications infectieuses qu'elle entraîne.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée prophylactique et curatif.
- ▮ Aucun avantage en termes d'efficacité n'a été démontré (non-infériorité versus NEULASTA) pour cette spécialité. Il a été mis en évidence un risque de surmortalité à court terme en cas d'utilisation chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité représentées par un autre G-CSF d'action longue, le pegfilgrastim (NEULASTA) et plusieurs G-CSF d'action courte, le filgrastim (NEUPOGEN, NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO) et le lenograstim (GRANOCYTE).
- ▮ Compte tenu de l'absence d'avantage en termes d'efficacité par rapport à son comparateur (pegfilgrastim), et d'un risque de surmortalité à court terme en cas d'utilisation chez les patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
 - ▮ Intérêt de santé publique : Il n'est pas attendu pour la spécialité LONQUEX d'intérêt de santé publique, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité, amélioration de la qualité de vie) par rapport à la prévention actuelle des neutropénies chimio-induites.

Compte tenu de ces éléments (non-infériorité uniquement démontrée en termes d'efficacité, incertitude quant au risque de décès précoce dans le cancer du poumon non à petites cellules, existence d'alternatives médicamenteuses), la Commission considère que le service médical rendu par LONQUEX est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) » et aux posologies de l'AMM.