

Facteurs de croissance leucocytaire G-CSF

Etat des lieux et synthèse

Version V0 janvier 2015

Préambule

L'Observatoire du Cancer rattaché aux OMEDITs Bretagne et Pays de la Loire a souhaité, avec un groupe de travail composé de praticiens, réaliser **un état des lieux sur l'utilisation des facteurs de croissance de la lignée blanche en inter région ainsi qu'une synthèse des informations existantes à destination de la communauté médicale.**

Ce travail rappelle et recommande, propose une revue minutieuse de la littérature, une évaluation économique, et livre les résultats d'une enquête menée auprès des professionnels concernant les prescriptions intra hospitalières ou à délivrance en ville. Ce travail est complété par une requête effectuée par l'Assurance Maladie de Bretagne et la Direction Régionale du Service Médical DRSM des Pays de la Loire.

Groupe de travail en région Bretagne et Pays de la Loire

H Bourgeois Oncologue clinique Victor Hugo Le Mans
P Deguiral Oncologue clinique Estuaire St Nazaire
D Deniel Lagadec ARC Observatoire Cancer BPL
JY Douillard Oncologue ICO
D Gédouin Oncologue Centre Eugène Marquis Rennes
F Grudé Pharmacien Coordinateur Obs Cancer BPL
MA Lester Pharmacien CHU Rennes
F Marhuenda ARC Observatoire Cancer BPL
JP Metges Oncologue CHU Brest
N Morineau Hématologue CHD La Roche sur Yon
N Mugnier Pharmacien CHU Brest
G Perrocheau Pharmacien ICO
P Peterlin Hématologue CHU Nantes
Rolland Oncologue ICO Nantes
A Schmidt Hématologue CHU Angers
A Tempescul Hématologue CHU Brest
JY Tessereau Pharmacien ICO

Remerciements

Ce travail complet a mobilisé de nombreuses personnes : membres du groupe de travail et autres praticiens que l'Observatoire remercie chaleureusement.

L'Observatoire remercie également l'Assurance Maladie de la région Bretagne et la DRSM des Pays de la Loire qui ont effectué des requêtes déterminantes ayant renforcé la pertinence de ce travail.

Sommaire

I AMM Recommandations	4
A Indications	4
B Posologie	6
C Recommandations internationales	6
D Recommandations nationales HAS	8
II Revue de la littérature	10
A Efficacité	10
B Effets indésirables	13
C Durée des traitements	15
III Coûts	15
A Coût des grastims délivrés en intra-hospitalier	15
B Coûts infirmier et laboratoire d'analyse médicale	15
C Coût des grastims délivrés en ville	15
IV Enquête : utilisations réelles et motivations des choix	17
A Prescriptions intra-hospitalières	17
B Prescriptions hospitalières à délivrance en ville	18
V Requête de l'Assurance Maladie B/ DRSM PL	20
A DRSM PL	20
B Assurance Maladie Bretagne	20
V Bibliographie	22

Synthèse

Les facteurs de croissance leucocytaire ont une AMM pour les indications suivantes :

- Réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies fébriles pour une pathologie maligne à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques : *Filgrastim princeps, biosimilaires, pegfilgrastim ou avec néoplasie non myéloïde lenograstim*
- Chimiothérapies myéloablatives suivies de greffe de CSH : *filgrastim princeps et biosimilaires, lenograstim*
- Mobilisation des cellules souches progénitrices : *filgrastim princeps et biosimilaires, lenograstim*
- Neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques *filgrastim princeps et biosimilaires*
- Neutropénies au cours de l'infection VIH : *filgrastim princeps et biosimilaires*

La forme retard détient l'AMM uniquement dans prévention.

La neutropénie fébrile présente un risque pour le patient et doit être surveillée. Aussi, l'usage des facteurs de croissance leucocytaire est bien défini pour certains protocoles à risque de 20 % neutropénies fébriles d'une part et pour certains patients présentant des critères précis pour les protocoles à risque entre 10 et 20% d'autre part.

Certains facteurs de risque liés au patient comme l'âge supérieur ou égal à 65 ans ainsi que le nombre de neutrophiles doivent être systématiquement pris en compte avant l'administration d'une chimiothérapie (dernières recommandations EORTC 2010 European J of Cancer 2011)

En prévention primaire, ces facteurs de croissance n'ont pas d'effet sur la survie globale (Berghmans Support Care Cancer.2002, Bohlius Cochrane Database Syst Rev. 2008, Bohlius Br J Haematol. 2003, Holdsworth Ann Pharmacother. 2001).

Les G CSF agissent surtout sur les myéloblastes (prolifération/différenciation) et les myélocytes (maturation) mais il n'est pas exclu qu'ils agissent sur d'autres cellules myéloïdes (Anderlini Blood 2008).

Le délai entre l'injection du G CSF exogène et la présence des PNN dans le sang est de 8 à 11 jours (à l'état physiologique délai de 11 à 16 jours) (Souza Science 1986; Price Blood 1996)

La profondeur et la durée du Nadir dépendent du patient et de la thérapeutique administrée et doivent être surveillées par des bilans biologiques réguliers.

L'équipe de Falandry révèle en 2010, suite à son analyse prospective sur 990 patients, que certaines administrations précoces au cours de la chimiothérapie sont à risque accru de myélosuppression et qu'elles devraient être plus clairement déconseillées dans les prochaines directives internationales (Eur J Cancer 2010).

En pratique, l'enquête auprès des pharmaciens et des cliniciens (oncologues, hématologues, spécialistes) des régions Bretagne et Pays de la Loire en 2013 révèle que :

Les biosimilaires sont privilégiés en délivrance intra-hospitalière mais pas en délivrance en ville. La pratique hospitalière montre qu'ils sont bien supportés. Leur administration moyenne varie de 5 à 7 jours avec surveillance biologique.

En ville, les biosimilaires prescrits ne représentent pas plus de 25% de l'ensemble des prescriptions de G CSF, les formes quotidiennes princeps 30 à 40% et la forme retard 33%.

En ville, la forme retard est parfois privilégiée d'un point de vue pratique, social ou professionnel. A l'inverse, la visite quotidienne d'infirmière peut être souhaitable pour un patient fragile ou inactif.

Cependant, la dose est d'emblée maximale avec la forme retard alors que les injections peuvent être stoppées précocement avec les formes quotidiennes dès que l'objectif est atteint.

Le taux de polynucléaires atteint est parfois inconsidéré avec la forme retard (douleurs osseuses). L'apparition de cet effet pendant l'utilisation d'une forme quotidienne induit son arrêt immédiat pour arrêter la stimulation.

Les prescripteurs ont une meilleure connaissance du Nadir. La durée moyenne de prescription de la forme quotidienne est de 5 à 6 jours hors hématologie.

Les prix pratiqués en ville sont jusqu'à 10 fois plus élevés que ceux en intra-établissement : selon les dosages, de 90 à 150€ le flacon alors que de 15 à 30€ en milieu hospitalier.

Calcul du coût standard : pour un patient jusqu'à 60 kg, le coût standard de la forme retard observé est 2 fois plus élevé que celui de la forme quotidienne : Neulasta® 1004€, Neupogen® de 591€, Granocyte® : 578€, biosimilaires : de 536 à 560€.

Enquête auprès des Directions Régionales du Service Médical DRSM PL et assurance maladie B

En ville, en 2013, le coût moyen par patient est de plus de 3100 € pour le pegfilgrastim, 1400 € pour le lenograstim, 1500 € pour le filgrastim (1500 € pour le princeps et 1400 € pour le biosimilaire).

En 2013, les formes biosimilaires représentent 20% des prescriptions des G CSF, les formes quotidiennes princeps de 37 à 50% et la forme retard 31 à 38%.

En conclusion, la prescription d'un G CSF est définie par des recommandations internationales. Le praticien dispose d'une meilleure maîtrise des bénéfices, risques et des coûts avec une forme quotidienne par rapport à la forme retard sous réserve du suivi du patient (bilans sanguins).

En 2013, en B PL, les biosimilaires ne représentent en ville que 20% des prescriptions de l'ensemble des G CSF.

I AMM Recommendations

G-CSF = Granocyte-Colony Stimulating Factor

A Indications

Médicaments disponibles

Molécules recombinantes du G-CSF humain

- filgrastim Neupogen® Amgen AMM 1991
- lenograstim Granocyte® Chugai 1993 glycosylé
- *Molgramostime Leucomax Sandoz - Schering-Plough 1997 inscrit aux collectivités seulement*
- pegfilgrastim Neulasta® Amgen 2002 action prolongée (forme conjuguée covalente du G-CSF humain recombinant attachée à une chaîne linéaire de polyéthylène-glycol PEG)
- biosimilaires du filgrastim (Zarzio® Sandoz, Nivestim® Hospira, Ratiograstim® Ratiopharm, Tevagrastim® Teva) 2009

AMM

Initialement : réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies fébriles chimio-induites

Indications progressivement élargies :

- chimiothérapies myéloablatives suivies de greffe de CSH
 - mobilisation des CSHP (auto et allogreffes)
 - neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques
 - neutropénies au cours de l'infection VIH
- Réduction de la durée et de l'incidence des neutropénies fébriles pour une pathologie maligne à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques : *Filgrastim princeps, biosimilaires et pegfilgrastim (unique indication pour la forme retard) avec néoplasie non myéloïde : lenograstim.*
- Chimiothérapies myéloablatives suivies de greffe de CSH : *filgrastim princeps biosimilaires, lenograstim (avec néoplasie non myéloïde)*
- mobilisation des CSHP (auto et allogreffes) : *filgrastim princeps et biosimilaires, lenograstim*
- Neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec antécédents d'infections sévères ou récurrentes *filgrastim princeps et biosimilaires*
- Neutropénies au cours de l'infection VIH : *filgrastim princeps et biosimilaires*

Mode d'action

Les G-CSF tels que filgrastim, pegfilgrastim et lenograstim sont des formes recombinantes du G-CSF.

Le filgrastim et le pegfilgrastim sont des facteurs recombinants humains produits par la technique de l'ADN recombinant sur *Escherichia coli* (K12). Le lenograstim, quant à lui, est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois.

Le G-CSF physiologique est une cytokine qui stimule les cellules granulocytaires de la lignée leucocytaire (Demetri Blood 1991). Même si la stimulation d'autres cellules est probable, elle est mal connue (Anderlini Blood 2008).

La stimulation de la granulopoïèse par G-CSF se fait par plusieurs mécanismes.

Les G-CSF thérapeutiques agissent sur la prolifération et la différenciation des myéloblastes (les myéloblastes sont des progéniteurs qui se transforment en myélocytes puis en polynucléaires neutrophiles PNN). Il y a augmentation des mitoses mais pas d'action sur le temps de prolifération physiologique qui est de 7 à 10 jours (Souza Science 1986; Price Blood 1996).

Les G-CSF thérapeutiques agissent sur la maturation des myélocytes en PNN et raccourcissent le temps de maturation de 4/5 jours à 24 heures (Souza Science 1986; Price Blood 1996 ; Lord. Proc Natl Acad Sci U S A 1989). Les G-CSF stimulent leur passage dans le compartiment sanguin

circulant et augmente la durée de vie des neutrophiles matures (Begley *Blood* 1986; Williams *Nature* 1990; Colotta *Blood* 1992; Rex *Transfusion* 1995).

Cette succession d'évènements conduit à une augmentation du nombre de neutrophiles dans le sang. Les effets du G-CSF sont rendus possibles par sa liaison à un récepteur spécifique (GCSFR) (Liu *Immunity* 1996). Ce récepteur est présent sur toutes les cellules de la lignée granulocytaire, depuis les progéniteurs myéloïdes jusqu'aux neutrophiles matures circulants (Avalos *Blood* 1990; *Blood* 1996; Khwaja *Br J Haematol* 1993)

Il est vraisemblablement présent à la surface d'autres cellules (Anderlini *Blood* 2008).

Le nombre de G-CSFRs augmente avec la maturation et les neutrophiles circulants possèdent le plus grand nombre de G-CSFRs à leur surface, approximativement 200 à 1000 récepteurs par cellule (Avalos *Blood* 1990; Avalos *Blood* 1996; Budel *Blood* 1989; Hanazono *Exp Hematol* 1990).

La liaison du G-CSF à son récepteur active des tyrosines kinase cytoplasmiques et des facteurs de transcription qui induisent une série d'évènements en cascade (Demetri *Blood* 1991; Anderlini *Blood* 2008; Avalos *Blood* 1996). Il est admis que seule une minorité de GCSFRs a besoin d'être occupée pour engendrer une réponse biologique optimale (optimale (Anderlini *Blood* 2008; Avalos *Blood* 1996). Le complexe G-CSF-G-CSFR est ensuite internalisé dans un compartiment endosomal puis dégradé (Metcalf *Nat Rev Cancer* 2010).

A l'état physiologique, la présence d'un nombre important de neutrophiles circulants s'accompagne donc d'une fixation et d'une dégradation (métabolisme) importantes du G-CSF; cela constitue le mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la stimulation de la granulopoïèse par le G-CSF. Plus précisément, si la quantité de neutrophiles circulants augmente, la concentration de G-CSF libre circulante diminue, induisant une diminution de la stimulation de la granulopoïèse, et vice versa. (Layton *Blood* 1989; Takatani *Antimicrob Agents Chemother* 1996; Terashi *Antimicrob Agents Chemother* 1999).

En pratique, les G-CSF n'annulent pas le nadir mais limitent sa profondeur et diminuent sa durée (Brugger W, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009, Crawford J *N Engl J Med*. 1991 Vogel C *J Clin Oncol*. 2005)

Les G-CSF ne doivent pas être administrés pendant la chimiothérapie en raison de la de myélosuppression.

Biosimilaires : définition (ANSM 2013)

Un biosimilaire n'est pas un générique. Alors qu'il est demandé dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au mieux une étude de bioéquivalence pour les génériques classiques, le développement d'un produit biosimilaire est plus complexe et exige la démonstration d'une équivalence basée sur des études cliniques.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a été autorisé en Europe. Le concept de biosimilarité s'applique à tout produit biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

L'arrivée sur le marché des biosimilaires de produits plus complexes comme les anticorps monoclonaux ou les produits indiqués dans des pathologies orphelines, en pédiatrie ou indiqués dans des populations très limitées (facteurs de coagulation), rend la démonstration de la similarité plus ardue.

L'ANSM ne recommande pas le switch.

L'Agence Européenne du Médicament s'est déjà penchée sur la question des biosimilaires et a publié dès 2005 un premier *guideline* assez général. Au fur et à mesure du développement de ces produits, qui sont en premier lieu des cytokines (EPO, G-CSF) et des hormones de croissance, des *guidelines* spécifiques ont été élaborés.

B Posologie

Filgrastim, lenograstim : 1 injection par jour de J2 à JX selon évaluation.

L'administration quotidienne doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale (2000 à 8000 / mm³ ou 2 à 8 x 10⁹ /l).

Pegfilgrastim : 1 injection unique (couvre 12 jours).

Conservation entre 2° et 8°C.

Neutropénies définition

Selon OMS, 5 grades sont définis :

Grade 0 : au moins 2 x 10⁹ /l

Grade 1 : 1,5 à 1,9 x 10⁹ /l

Grade 2 : 1 à 1,49 x 10⁹ /l (apparition de neutropénie car < à 1,5)

Grade 3 : 0,5 à 0,99 x 10⁹ /l

Grade 4 : < 0,5 x 10⁹ /l (neutropénies sévères)

Les neutropénies sévères induites par les chimiothérapies engagent le pronostic vital par leurs complications, elles conduisent souvent à modifier à la baisse les protocoles de chimiothérapie d'où une altération possible de l'efficacité.

Le risque infectieux augmente avec la profondeur de la neutropénie et sa durée.

D'autres facteurs augmentent le risque infectieux en cas de neutropénies : des lésions de la muqueuse digestive liées à la chimiothérapie, la présence d'un cathéter veineux central, un terrain immunodéprimé (Biron *et al*, 1998)

Le risque infectieux est d'environ 12% lorsque le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 1 x 10⁹ /l, atteint 28% si le nombre de PNN est inférieur à 0,1 x 10⁹ /l et 100% si cette neutropénie persiste plus d'une semaine (Biron *et al*, 1998)

Neutropénies fébriles : fièvre de plus de 38,5°C en une prise (ou de 38°C à 3 reprises sur moins de 24 heures) dans un contexte de neutropénie (PN < 500/mm³ = ≤ 0,5 x 10⁹/l ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm³)

Le but des facteurs de croissance est de prévenir les infections dues aux neutropénies prolongées.

C Recommandations internationales

ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2000 et 2006

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2005 et 2009 (www.nccn.org. NCGN 2009)

Référentiels EORTC 2010 Apro MS Eur J Cancer 2011 (actu EORTC Eur J Cancer 2006)

MASCC 2012 risk index score (actu de 2000, score défini sur critères patient)

EORTC 2010 : évaluation des facteurs de risque en fonction des protocoles de chimiothérapie

- Risque faible : en dessous de 10% (pas de facteurs)
- Risque intermédiaire : entre 10 et 20% (facteurs personnels du patient)
- Risque fort : au dessus de 20% de voir une neutropénie se constituer après la chimiothérapie (facteurs prescrits)

Auteurs : M.S. Aapro a,*,m, J. Bohlius b,n, D.A. Cameron c,o, Lissandra Dal Lago d,p, J. Peter Donnelly e,q, N. Kearney f,r, G.H. Lyman g,s, R. Pettengell h,t, V.C. Tjan-Heijnen i,u, J. Walewski j,v, Damien C. Weber k,w, C. Zielinski

Conflits d'intérêt : Julia Bohlius, Lissandra Dal Lago, Nora Kearney, Ruth Pettengell, Vivianne C. Tjan-Heijnen, Jan Walewski, and Damien Weber have no conflict of interest.

J. Peter Donnelly has received research grants, lectureship and consultancy honoraria from Gilead Sciences, MSD, Pfizer and Schering Plough and consultancy honoraria from Astellas and Basilea.

Matti Aapro has received lectureship honoraria from Amgen Hexal/Sandoz and Roche and Christoph

Zielinski has received lectureship honoraria from Amgen and Roche. Gary H. Lyman has received research grants from Amgen. David Cameron has received honoraria and research funding from Amgen.

Prophylaxie primaire

En 2000, l'ASCO recommandait l'administration du G-CSF au cours du 1er cycle chez les patients traités par chimiothérapie connue pour entraîner un taux de NF supérieur ou égal à 40 %. En avril 2005, les experts du NCCN ont publié leurs recommandations **pour l'administration du G-CSF lors d'utilisation d'une chimiothérapie connue pour entraîner un taux de NF supérieur ou égal à 20 %**. Cette recommandation a été reprise par l'EORTC en 2006 (Aapro et al Eur J Cancer 2006). L'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire est recommandée dans les situations cliniques où une réduction significative de l'incidence des neutropénies fébriles a été rapportée dans des essais randomisés :

- protocole CAE (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide) dans les cancers du poumon à petites cellules,
- protocoles A/NCVBP VAPEC-B VNCOP-B COP-BLAM (essentiellement à base de doxorubicine ou mitoxantrone, cyclophosphamide, vindésine ou vincristine, bléomycine, étoposide, procarbazine, prednisone) dans les lymphomes non hodgkiniens
- CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) chez les patients HIV
- MAID (mesna, doxorubicine, ifosfamide) dans les sarcomes.

Le NCCN rapporte les protocoles suivants en 2009 :

- cancer du sein : docetaxel trastuzumab TAC AT
- cancer gastrique : TCF
- LNH : ICE CHOP 14 MINE DHAP ESHAP HyperCVAD + rituximab
- Melanoma : dacarbazine + IL2, IFN alpha
- SMD : décitabine
- Cancer ovarien : topotécan paclitaxel docetaxel
- Cancer poumon à petites cellules : topotécan
- Cancer du testicule : Velp VIP BEP TIP
- Cancer de la vessie : MVAC

Le NCCN 2009 (www.nccn.org. NCCN 2009) complète cette liste ainsi que les actualisations EORTC (E J Cancer 2011).

Pour les chimiothérapies qui entraînent un risque de NF entre 10 et 20%, il peut être justifié de prescrire du G-CSF selon les facteurs de risque liés au patient qui peuvent augmenter le risque global de neutropénie fébrile : âge > 65 ans, maladie avancée, ATCD de NF, antibiotiques non administrables, PS>1, dénutrition, anémie (hémoglobine < 12g/dL), sexe féminin, maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

En dehors de ces situations, Aapro et son équipe indiquent que les facteurs de risque liés aux patients âgés de 65 ans et plus ainsi le nombre de neutrophiles doivent intervenir dans l'évaluation globale du risque de neutropénie fébrile avant d'administrer chaque cycle de chimiothérapie (Eur J Cancer. 2011).

Dans les situations où des stratégies de chimiothérapie dose-dense ou dose-intenses ont un avantage en survie, le soutien par G-CSF est recommandé. De même, si des réductions de la chimiothérapie, l'intensité de la dose ou de la densité sont connus pour être associés à un pronostic médiocre, la prophylaxie par G-CSF est recommandée pour maintenir la chimiothérapie (Eur J Cancer. 2011).

Prophylaxie secondaire

Il est important qu'à la suite d'un épisode antérieur de neutropénie fébrile, les patients reçoivent l'administration prophylactique de G-CSF dans les cycles suivants (EORTC Eur J Cancer 2011).

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique en prophylaxie secondaire est recommandée en limitant l'indication aux patients pour lesquels une réduction de la dose-intensité est préjudiciable à la survie et chez lesquels la cure précédente a entraîné une neutropénie fébrile (Viret *et al*, 2006).

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

L'administration de facteurs de G-CSF après greffe de moelle autologue permet de réduire la durée de la neutropénie, l'incidence des infections, la durée du traitement antibiotique et la durée d'hospitalisation. Dans la majorité des études avec G-CSF, il est rapporté une diminution de la durée de la fièvre (Bay *et al*, 2006)

Neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique

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

Les données historiques et les données du registre français montrent que l'histoire naturelle des neutropénies congénitales est marquée par un très fort risque d'infections létales, très précoces pour les formes les plus sévères. Le G-CSF est efficace pour diminuer ce risque grave. Ses effets secondaires à court terme sont modérés et s'avèrent gérables par des adaptations de posologie ou de rythme d'injections (Rapport du Registre français des neutropénies chroniques sévères, janvier 2008).

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

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

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

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

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

Les traitements que les praticiens souhaitent administrés à pleine dose (traitements curatifs) nécessitent une attention particulière avec un risque plus élevé de NF.

D Recommandations nationales HAS

Neupogen®

HAS Commission de transparence 14 décembre 2005

SMR important

Pas de cotation d'ASMR pour 2 indications : traitement des neutropénies post chimiothérapies cytotoxiques, des neutropénies sévères congénitales.

ASMR de niveau modéré III pour traitement des neutropénies de l'infection par VIH et collecte des cellules souches.

Granocyte®

HAS Avis du 05 mai 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale dans l'indication : « Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ».

SMR important

ASMR non chiffré

Sur les 5 études contrôlées (lenograstim versus placebo ou lenograstim versus aucun traitement) dont le critère principal a été **la durée de la neutropénie et de la neutropénie sévère** (GCS 011, phase II, 48 patients, GCS 004, phase II, 120 patientes, GCS 005, phase III, 162 patients, GHBA 260, phase III 114 patients, Hoiowiecki J 64 patients Leukemia Lymphoma 2002), il a été observé une diminution de la durée médiane de la neutropénie de grade III de l'ordre de 6 jours (extrêmes 5 – 11 jours) et de grade IV de l'ordre de 5 jours (extrêmes 2,5 – 10 jours).

Sur les 2 études contrôlées (lenograstim versus placebo ou lenograstim versus aucun traitement) dont le critère principal a été le **taux de survie globale** (Gatzmeier U phase III, 280 patients Am J Clin Oncol. 2000, Thatcher N phase III, 402 patients J Clin Oncol. 2000) seule l'étude Thatcher a montré une amélioration du taux de survie globale à 24 mois (13% pour le groupe lenograstim versus 8% dans le groupe témoin), avec un risque relatif (RR) de 0.8 [0.65-0.99] (p = 0.04) en faveur du groupe lenograstim.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés ont été : myélémie, douleur osseuse, céphalées, leucocytose et réactions au site d'injection.

Neulasta®

HAS Commission de transparence du 7 mai 2003

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

Deux études de non infériorité, randomisées en double aveugle comparant l'administration d'une injection unique de pegfilgrastim (6 mg ou 100 µg/kg) par cycle de chimiothérapie à l'administration quotidienne de filgrastim 5 µg/kg (maximum 14 jours) chez des patientes traitées pour un cancer du sein (Holmes J Clin Oncol. 2002, Green Ann Oncol. 2003)

Critère principal : durée de la neutropénie sévère (DNS) au cours du premier cycle de chimiothérapie (la non infériorité est définie par une différence de DNS inférieure à un jour).

L'administration du pegfilgrastim à la posologie d'une injection unique le 2^{ème} jour du cycle entraîne une réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile non inférieure à celle entraînées par l'administration quotidienne du filgrastim (max 14 jours).

La tolérance est comparable dans les 2 groupes étudiés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs osseuses (26% pour le groupe pegfilgrastim et 33 % pour le groupe filgrastim).

SMR important

ASMR niveau I

Bien qu'aucun bénéfice en termes d'efficacité ou de tolérance n'ait été noté, la Commission souligne l'intérêt important en termes de commodité d'emploi et de qualité de vie avec cette forme pegylée 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.

HAS Commission de transparence du 3 septembre 2008

Réévaluation du Service Médical Rendu : SMR reste important dans l'indication de l'AMM.

Nivestim®

HAS Avis du 16 février 2011

Service Médical Rendu (SMR) important

ASMR V

Dans une étude randomisée, en double aveugle (GCF 071, randomisée, en double aveugle) NIVESTIM® a été équivalent à NEUPOGEN® en termes de durée de la neutropénie sévère chez des patientes ayant un cancer du sein invasif relevant d'un traitement adjuvant/néoadjuvant ou

de première ligne en cas de métastase par doxorubicine/docétaxel. Le profil de tolérance des deux spécialités a été similaire.

Zarzio®

HAS Avis du 24 juin 2009

Service Médical Rendu (SMR) important
ASMR V

Les données d'efficacité et de tolérance de Zarzio® sont principalement issues d'une de phase III non comparative ayant inclus 170 patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie (4 cycles maximum contenant de la doxorubicine et du docetaxel) (Etude EP06-301 : Gascon Ann Oncol 2010).

Durant les cycles 1 à 4, l'incidence des neutropénies sévères a été de 15,4 % à 47,1 % et la durée moyenne de la neutropénie profonde a été de 1,3 à 1,8 jours.

Les données de la littérature suggèrent une quantité d'effet comparable à celle observée sous filgrastim (Neupogen®) dans une étude randomisée versus la forme pegylée du filgrastim et respectant des critères d'inclusion comparables à l'étude EP 06-301 : au cours des 4 cycles, l'incidence des neutropénies sévères a été de 55 % à 79 % et la durée moyenne de la neutropénie profonde a été de 1,1 à 1,8 jours. (Holmes JCO 2002).

Tevagrastim®

HAS Avis du 4 mars 2009

Service Médical Rendu (SMR) important
ASMR V

3 études cliniques de phase III randomisées ont démontré l'équivalence avec le Neupogen® (XM02-02 cancer du sein, XM02-03 cancer du poumon, XM02-04 lymphome non hodgkinien) XM02-02 décrit après 5 à 14 jours de traitement, la durée moyenne de la neutropénie sévère (critère principal, analyse en *per-protocole*) qui a été de 1,1 jours dans le groupe Tevagrastim (n=133), 1,1 jours dans le groupe Neupogen® (n=129) et 3,9 jours dans le groupe placebo (n=58), NS. L'analyse en intention de traiter a confirmé ces résultats.

Ratiograstim®

HAS Avis du 10 décembre 2008

Service Médical Rendu (SMR) important
ASMR V

3 études cliniques de phase III randomisées ont démontré l'équivalence avec le Neupogen (XM02-02 cancer du sein, XM02-03 cancer du poumon, XM02-04 lymphome non hodgkinien) XM02-02 décrit après 5 à 14 jours de traitement, la durée moyenne de la neutropénie sévère (critère principal, analyse en *per-protocole*) qui a été de 1,1 jour dans le groupe Ratiograstim® (n=133), 1,1 jour dans le groupe Neupogen® (n=129) et 3,9 jours dans le groupe placebo (n=58), NS. L'analyse en intention de traiter a confirmé ces résultats.

II Revue de la littérature

A Efficacité

1 Prescrire Juin 2006 « des résultats finalement très modestes »

Les G-CSF n'augmentent pas la survie globale.

En prévention primaire, les résultats des évaluations (ci après) ont été décevants ; un G-CSF n'est justifié qu'en association aux protocoles de chimiothérapie comportant un risque de neutropénie fébrile chez au moins 40% des malades (leucémies aiguës, malades âgés,

neutropénies dues au cancer, mauvais état général, etc...) avec baisse de l'incidence des neutropénies fébriles, et peut-être des hospitalisations. En cas de lymphomes non hodgkiniens (méta-analyse de 11 essais comparatifs chez environ 1500 malades) le bénéfice est limité à une réduction de l'incidence des neutropénies fébriles et des infections.

CBNPC : méta analyse de 12 essais comparatifs facteurs de croissance versus placebo publiés entre 1991 et 2000 chez environ 2000 malades au total (Berghmans Support Care Cancer.2002). Le G-CSF n'a pas eu d'effet sur la durée de survie et n'a pas diminué le taux d'infections mortelles. Sur 6 essais ayant évalué ce critère, 4 essais sont en faveur d'une réduction de la durée de la neutropénie fébrile sous G-CSF alors que 2 essais ne le sont pas. Les auteurs ont estimé que l'utilisation du G-CSF dans le cancer bronchique à petites cellules ne se justifiait pas en routine.

Lymphomes des adultes : une méta analyse d'un groupe du réseau Cockrane a identifié 11 essais comparatifs versus placebo chez environ 1500 malades (Bohlius Cochrane Database Syst Rev. 2008, Bohlius Br J Haematol. 2003). L'impact du G-CSF a été très modeste : pas d'augmentation de la durée de survie ni du taux de réponse tumorale; pas de réduction de la mortalité par infection.

Seules ont été diminuées les incidences de neutropénies fébriles (45% vs 62%) et des infections (30,6% vs 41,7%) mais sans différence sur le nombre de malades ayant des antibiothérapies intraveineuses.

L'emploi d'un facteur de croissance a multiplié par 3 environ le nombre de malades ayant des douleurs osseuses et par 6,5 environ le risque de réactions au point d'injection.

Leucémies : pas de bénéfice prouvé à long terme. Une synthèse de la littérature a identifié 4 essais facteur de croissance versus placebo concernant la LAL et 9 essais la LAM chez les adultes publiés entre 1995 et 2000 (Holdsworth Ann Pharmacother. 2001). Dans aucun de ces essais, l'emploi de G-CSF ou GM-CSF n'a influencé le devenir à long terme des malades.

Chez les patients atteints de LAL, seulement un essai a démontré une réduction de la durée d'hospitalisation (22 jours versus 28), idem pour LAM.

En prévention des récurrences des neutropénies lors de la poursuite du traitement après la survenue d'une neutropénie lors d'un cycle précédent, un seul essai a montré une meilleure durée de survie sous filgrastim chez des malades de plus de 60 ans ayant un lymphome non hodgkinien de haut grade (64.3% de survie sous *filgrastim* vs 49% sous placebo après une durée médiane de suivi de 40 mois) (Pagliuca *et al*, 2003)

Faute d'autres essais ayant confirmé ce résultat, la réduction de la chimiothérapie (dose, rythme d'administration) est le plus souvent privilégiée.

La principale exception concerne le cas où la chimiothérapie a une forte probabilité d'être curative et sa réduction semble préjudiciable à la durée de survie (ASCO 2000 ; Pagliuca Br J Haematol. 2003; Blay Presse Med. 2000)

En traitement curatif, un G-CSF n'est justifié que chez les malades **fébriles** à risque élevé d'infections graves (neutropénie importante, malades âgés...) source d'hospitalisations prolongées. Le seul bénéfice prouvé, selon deux méta-analyses, une sur 8 essais, l'autre sur 13 essais (environ 1500 malades), est une réduction de la durée d'hospitalisation (Berghmans Support Care Cancer 2002 ; Clark Cochrane Database Syst Rev.2003).

2 Prescrire Juin 2006 « *Pegfilgrastim (Neulasta®)* - Plus commode d'emploi que le *filgrastim*, avec une efficacité aussi limitée. »

2 essais pegfilgrastim versus filgrastim, chez 310 femmes et 157 femmes traitées par *doxorubicine* + *docétaxel* pour cancer du sein métastasé ont montré la non-infériorité d'une seule injection sous-cutanée de *pegfilgrastim* par voie sous-cutanée sur le délai de récupération d'une neutropénie sévère (Holmes J Clin Oncol. 2002, Green Ann Oncol. 2003). Les deux traitements n'ont pas non plus différé quand à la durée de normalisation du nombre de neutrophiles et l'incidence des neutropénies fébriles.

Le délai médian de normalisation du nombre de neutrophiles et donc de traitement par filgrastim a été de 9 ou 10 jours.

Un essai non aveugle chez 66 malades atteints de lymphome va dans le même sens (EPAR Neulasta® 2004 ; Vose J Clin Oncol. 2003).

L'utilisation de *pegfilgrastim* permet de réduire le nombre d'injections sous-cutanées à une par cycle au lieu d'une demi-douzaine sous *filgrastim* pour une dépense médicamenteuses voisine. En pratique, dans les quelques situations où un facteur de croissance hématopoïétique de la lignée des polynucléaires (alias granulocytes) paraît justifié, le *pegfilgrastim* mérite de remplacer le *filgrastim* pour le traitement des neutropénies sous chimiothérapie car il est plus facile d'emploi pour une balance bénéfices-risques voisine.

3 Prescrire 2006 : Neupogen®

Au regard des données d'évaluation de la HAS en 2005 concernant les ASMR :

Pas de cotation d'ASMR pour 2 indications : tt neutropénies post chimiothérapies cytotoxiques, des neutropénies sévères congénitales

ASMR de niveau modéré III pour traitement des neutropénies de l'infection par VIH et collecte des cellules souches.

Nos conclusions sont plus mitigées : bénéfice clinique limité dans neutropénies post chimiothérapies cytotoxiques et absence d'intérêt clinique démontré chez patient infecté par VIH (Analyse prescrire 2001 ; Kuritzkes AIDS 1998 et 2006)

4 Prescrire 2009 : Neupogen® intérêt clinique variable :

Avant une chimiothérapie à forte dose, le filgrastim augmente le rendement de la collecte des cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues. Après la chimiothérapie, la transfusion des cellules souches ainsi collectées permet une meilleure récupération de l'aplasie médullaire par rapport à une greffe de moelle allogénique ou autologue.

Le filgrastim est aussi utilisé chez les donneurs sains pour collecter des cellules souches hématopoïétiques périphériques en vue d'une greffe allogénique.

Chez les malades atteints de neutropénies sévères congénitales ou idiopathiques, le filgrastim diminue l'incidence et la durée des traitements antibiotiques (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain site).

Au stade SIDA de l'infection par le HIV, le filgrastim n'a pas d'intérêt démontré en termes de mortalité ou d'hospitalisations (*Kuritzkes AIDS 1998*).

5 Falandry C, Campone M, Cartron G et al Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines Eur J Cancer 2010

Conflits d'intérêt: Chugai

Bien que les directives internationales aient normalisé les conditions d'administration du G-CSF, la pratique réelle semble variée.

Les données concernant 990 patients dans sept indications principales ont été recueillies de façon prospective et analysées pour leur conformité avec les directives internationales.

Résultats : le taux de prescription de G-CSF varie de 81 % dans le lymphome non hodgkinien (LNH), 55 % en de l'ovaire, de 44% dans le sein et 21 % dans le cancer colorectal.

Les principaux critères pour l'administration de G-CSF étaient une chimiothérapie avec un risque élevé de neutropénie (65%) et associé les facteurs de risque (51%).

En prophylaxie, les schémas d'administration du G-CSF varient du 1^{er} jour de la chimiothérapie au 1^{er}- 3^e jour (66%). Cependant, dans 13% des cas, le G-CSF est administré avant la fin de la chimiothérapie.

Concernant le lenograstim (38% des prescriptions) et le filgrastim (20 %) la durée moyenne du traitement était de 5,5 jours considérablement plus courte qu'en 1999 (7,8 jours).

Conclusion : la prescription de G-CSF est principalement en conformité avec les lignes directrices internationales. Cependant, certaines administrations précoces au cours de la

chimiothérapie sont à risque accru de myélosuppression et devraient être plus clairement déconseillées dans les prochaines directives internationales

6 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J and Lyman GH Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review J Clin Oncol. 2007

Conflits d'intérêt : Amgen

3 493 patients

Cancers solides (11 essais) et lymphomes (6 essais)

La prophylaxie par G-CSF réduit le risque de neutropénies fébriles $RR=0.54$ $p<0.001$ et de décès prématuré lié à l'infection ($RR=0.60$ $p=0.002$).

Cependant, il n'y a pas de données suffisantes pour évaluer l'impact de G-CSF sur la survie globale et sans maladie.

Il faut noter une escalade de dose de la chimiothérapie plus importante en présence de G-CSF ainsi que de la douleur musculo-squelettique.

7 Shi YK, Chen Q, Zhu YZ et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study. Anticancer Drugs. 2013 Jul;24(6):641-7.

Conflits d'intérêt : aucun

Shi et ses collaborateurs ont comparé l'efficacité et l'innocuité d'une seule injection sous-cutanée de filgrastim pegylé avec le filgrastim en injections quotidiennes en tant que prophylaxie de neutropénie induite par les régimes de chimiothérapie couramment utilisés. Quinze centres ont participé avec 337 patients atteints de cancer, naïfs de chimiothérapie et ayant une fonction normale de la moelle osseuse. Tous les patients randomisés ont reçu deux cycles de chimiothérapie et soit une dose unique de filgrastim pegylé 100 μg / kg dans le cycle 1 ou le cycle 2 ou bien des doses quotidiennes de filgrastim 5 μg / kg / jour dans le cycle 1 ou le cycle 2. L'objectif primaire était le taux de protection contre neutropénie de grade 4 après la chimiothérapie [définie comme le taux absolu de neutrophiles resté $> 0,5 \times 10^9$ / l pendant tout le cycle].

84% des patients traités par le filgrastim ou filgrastim pegylé n'a pas développé de neutropénie de grade 4. L'incidence de $PNN < 1,0 \times 10^9$ / l était de 16 % (50/313) soit avec le filgrastim pegylé ou le filgrastim. L'incidence de la neutropénie fébrile et l'administration d'antibiotiques étaient similaires dans les deux groupes. Une récupération plus rapide du nb de PNN a été observée avec le filgrastim pegylé. Le nadir est apparu plus tôt avec le filgrastim pegylé (jour 7) qu'avec le filgrastim (jour 9), bien que la profondeur du nadir ne fût pas significativement différent. Les effets d'une injection sous-cutanée unique de filgrastim pegylée 100 μg / kg sont comparables en termes d'efficacité et de tolérance à des injections sous-cutanées quotidiennes de filgrastim non modifié 5 μg / kg / jour chez les patients recevant des chimiothérapies faiblement ou modérément myélosuppressives couramment utilisées à dose standard.

B Effets indésirables

1 Le rapport d'évaluation clinique de l'EMA présente un bilan des effets indésirables à partir de 465 malades traités par pegfilgrastim et 331 par filgrastim au cours des essais cliniques (EPAR Neulasta 2004)

L'incidence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 3% sous pegfilgrastim (6 mg) et de 7% sous filgrastim (5 microg/kg/jour. L'incidence des effets indésirables imputés au traitement a été respectivement de 57% et 47%, celle des effets indésirables graves mettant en cause le pronostic vital de 3% versus 6%.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- douleurs squelettiques 32% sous pegfilgrastim vs 27% sous filgrastim
- myalgies 6% vs 8%
- arthralgies 4% vs 6%
- céphalées 5% vs 4%

- douleurs dorsales 8% vs 8%
- douleurs au site d'injection 10% vs 3%

Le rapport d'évaluation de l'EMA ne fait pas état d'effets indésirables spécifiquement dus à la pégylation du filgrastim.

2 Prescrire 2009

Effets indésirables préoccupants à long terme

L'absence de relation entre l'administration des facteurs de croissance granulocytaire au long court et l'apparition de leucémies aiguës ou de syndromes myélodysplasiques n'est pas établie (site de la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Hershmann J Natl Cancer Inst. 2007 ; Smith J Clin Oncol. 2003 : cancer du sein en adjuvant traité par doxorubicine et/ou cyclophosphamide).

Ils sont à éviter chez les malades atteints de leucémie myéloïde chronique et de syndromes myélodysplasiques car leur innocuité et leur efficacité n'ont pas été établies.

En pratique, chez les patients atteints de cancer, les facteurs de croissance granulocytaire ont une place limitée.

3 Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. Blood. 2009

Conflits d'intérêt : Aucun.

Dans la revue Blood 2009, Hölig présente les résultats de cellules souches du sang périphérique (CSSP) mobilisation, collecte et suivi de 3928 donneurs de cellules souches non apparentées consécutives. Les évaluations ont été réalisées de façon prospective au départ, cytophérèse, 1 mois, 6 mois et tous les ans pendant 12 ans après le don. Les effets secondaires ont été enregistrés par questionnaires. La douleur et des maux de tête os étaient les effets secondaires les plus communs après avoir reçu le G-CSF. Tout au long du suivi, les nombre absolu de neutrophiles étaient légèrement en dessous des valeurs de références initiales, mais sont restés dans la fourchette normale. La plupart des donneurs a rapporté une bonne ou très bonne santé. Des tumeurs malignes sont survenues chez 12 donneurs (0,3%) : 1 cas de leucémie myéloïde aiguë, 1 cas de leucémie lymphoïde chronique, et 2 cas de maladie de Hodgkin. Seulement l'incidence de la maladie de Hodgkin diffère de manière significative de la population d'âge corrigé.

En conclusion, 7,5 µg/kg de lenograstim par jour se sont avérés sûrs et efficaces pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques pour une transplantation allogénique. Le suivi à long terme des donneurs sains CSSP reste important afin de garantir les normes de la mobilisation des CSSP et la sécurité de la collecte.

4 Prescrire 2013

Grastims et syndrome de fuite capillaires mortels

Le syndrome de fuite capillaire est un trouble vasculaire rare, caractérisé par une hypotension artérielle sévère, une hypoalbuminémie et une hémococoncentration (Aneja Uptodate Waltham 2013).

En septembre 2013, l'Agence française du médicament a relayé une lettre aux professionnels de santé de la firme Amgen rapportant des cas de syndrome de fuite capillaire imputés à des facteurs de croissance tels que filgrastim ou pegfilgrastim.

34 observations rapportées dans le monde.

Un effet indésirable grave et rare, à prendre en compte dans la décision d'exposer ou non les patients.

C Durée des traitements

Dans le cadre du traitement des tumeurs solides et des lymphomes, la neutropénie induite par la chimiothérapie est souvent de durée courte. Dans la moitié des cas, la durée a moins de $1 \times 10^9 / l$ n'excédant pas 5 jours.

Les neutropénies de durée supérieure à une semaine sont observées le plus souvent lors du traitement d'induction des leucémies aiguës et lors des chimiothérapies intensives avec greffe de moelle ou transplantation de cellules souches. D'après certaines études, après chimiothérapie ayant induit une neutropénie fébrile chez 80% des malades, la mortalité liée à cette neutropénie fébrile est de l'ordre de 13% (Prescrire 2006).

Afin d'avoir une efficacité optimale des G CSF quotidiens, il est fortement recommandé de faire régulièrement le bilan biologique du patient afin de connaître l'évolution des PNN et d'adapter la conduite à tenir en fonction des résultats.

D'après les études, la durée des traitements par injection quotidienne en moyenne est de 5.5 jours (Falandry *et al*, 2010).

III Coûts

A Coût des grastims délivrés en intra-hospitalier

Selon l'enquête de l'Observatoire menée auprès des pharmaciens et cliniciens de l'interregion, le pegfilgrastim n'est pratiquement pas référencé en établissement hospitalier contrairement aux biosimilaires.

Selon les dosages, les prix d'achat varient de 15 à 30€

A titre indicatif, le coût d'un traitement de 5 jours de biosimilaire revient à :

$15€ \times 5 = 75€$ ou $30€ \times 5 = 150€$

B Coûts infirmier et laboratoire d'analyse médicale

Pour un AMI 1.5 le déplacement et la majoration acte unique on est à 8,57€ (prix maximum cotable)

Le cout d'un bilan NFS : Total biologie : B49 = 13,23€

Cout 1 bilan et 1 déplacement infirmier : $8,57 + 13,23 = 21,80$

Cout 2 bilans et 5 déplacements infirmiers 83€

C Coût des G CSF délivrés en ville

Les prix ont baissés à plusieurs reprises, ci-dessous prix au 1^{er} janvier 2013

Spécialités	Dosage	Prophylaxie 1 ^{er}
Pegfilgrastim/Neulasta® (1 injection unique)		1004 €
Filgrastim/Neupogen® (5 µg/kg/jour)	30	591 € (5 jours)
	48	
Lénograstim/Granocyte® (150 µg par m ²)	13	578 € (5 jours)
	34	
Biosimilaires/Zarzio® Ratiograstim Tevagrastim (5 µg/kg/jour)	30	560 € (5 jours)
	48	
Biosimilaire/Nivestim®	30	536 € (5 jours)
	48	

Tableau 1 : prix des facteurs de croissance

Apparition des biosimilaires en 2009

Dans l'indication de la prophylaxie, la dose usuelle quotidienne est de 5 µg/kg

Choix d'un patient de poids inférieur ou égal à 60 kg

La dose est augmentée en cas d'inefficacité.

Les calculs suivants sont réalisés dans l'indication de la prophylaxie pendant 5 jours.

pegfilgrastim Neulasta® : **982,20** euros (à 6 mg 1 seringue préremplie de 0,6 ml) par patient effet retard sur 12 jours (*Prix en 2006 : 1230,51€*)

Ajout 1 déplacement infirmier + 1 bilan = **1004€**

filgrastim

Neupogen® 30 : 101,67 euros (30 MUI soit 300 µg, 1 seringue préremplie). En 2006 : 119,19€ (Prescrire tome 26 N 277)

Neupogen® 48 : 160,15 euros (48 MUI soit 480 µg, 1 seringue préremplie). En 2006 : 187,27€

En prophylaxie primaire, la dose recommandée de Neupogen® est de 0,5MU (5 µg)/kg/jour

Soit 0,5 MU (5 µg) x 60 kg = 30 MU (300 µg) 1 flacon 30

101,67€ X **5 jours** = 508€ par patient

Ajout de 2 bilans et 5 déplacements infirmiers 83 € = **591€**

Biosimilaires

- **Zarzio®** Sandoz 30 : 95,44 euros (1 seringue solution à 30 MU).

- Zarzio® Sandoz 30 : 450,47 euros (5 seringues solution à 30 MU).

- Zarzio® Sandoz 48 : 150,18 euros (1 seringue solution à 48 MU).

- Zarzio® Sandoz 48 : 703,74 euros (5 seringues solution à 48 MU).

- **Ratiograstim®** Ratiopharm 30 : 95,44 euros (1 seringue sécurisée/0,5ml)

- Ratiograstim® Ratiopharm 48 : 150,18 euros (1 seringue sécurisée/0,8ml)

- **Tevagrastim®** Teva 30 : 95,44 euros (1 seringue 0,5 ml [30 MUI]).

- Tevagrastim® Teva 48 : 150,18 euros (1 seringue 0,8 ml [48 MUI]).

En prophylaxie primaire, la dose recommandée de filgrastim est de 0,5MUI (5 µg)/kg/jour

Soit 0,5 MU (5 µg) x 60 kg = 30 MU (300 µg) 1 flacon 30

95,44 € X **5 jours** = 477€ par patient

Ajout de 2 bilans et 5 déplacements infirmiers 83€ = **560€**

Nivestim® Hospira 12 : 45,88 euros (1 seringue préremplie /0,2ml)

- Nivestim® Hospira 30 : 90,62€

- Nivestim® Hospira 48 : 141,90€

En prophylaxie primaire, la dose recommandée de filgrastim est de 0,5MUI (5 µg)/kg/jour

Soit 0,5 MU (5 µg) x 60 (**jusqu'à 70kg**) = 30MU (300 µg) => 1 flacon 30 MUI

90,62€ X **5 jours** = 453€ par patient

Ajout de 2 bilans et 5 déplacements infirmiers 83€ = **536€**

Lenograstim

- **Granocyte®** chugai 13 : 51,71 euros (soit 13,4 MUI ou 105 µg, boîte unitaire seringue préremplie de 1 ml). En 2006 60,38€

- Granocyte® chugai 34 : 99,10 euros (soit 33,6 MUI ou 263 µg, boîte unitaire seringue préremplie de 1 ml). En 2006 115,46€

Granocyte® 13 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 0,7 m².

Granocyte® 34 millions UI/ml est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 1,8 m² ou jusqu'à 70 kg avec taille jusqu'à 1,65m

En prophylaxie primaire, la dose recommandée de GRANOCYTE® est de 150 microgrammes (19,2.10⁶ UI) par m² et par jour équivalente à celle de 5 µg (0,64.106 UI) par kg et par jour:

150 µg x 1.80 m² (**jusqu'à 1,80 m² ou jusqu'à 70 kg et taille de 1,65 m max**) = 270 µg soit 1 flacon 34

99,10 euros X **5 jours** = 495€ par patient

Ajout de 2 bilans et 5 déplacements infirmiers 83€ = **578€**

Pour 1.90 m² : 150 µg x 1,90 m² = 285 µg

IV Enquête : utilisations réelles et motivations des choix

A Prescriptions intra-hospitalières

43 pharmaciens d'établissements distincts ont répondu à cette enquête de 2013 (25 en Bretagne B et 18 en Pays de la Loire PL)

15 établissements ont retenu une spécialité, 25 plusieurs et 3 aucune

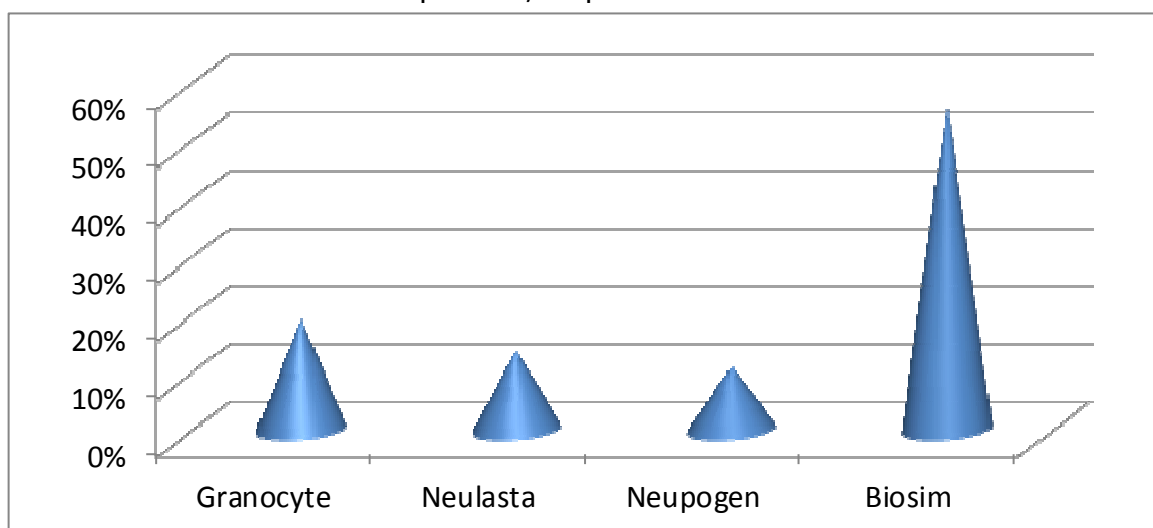


Figure 1 : répartition des facteurs de croissance retenus dans 43 établissements BPL

41 prescripteurs ont répondu (19B et 19PL et 2 non connu) soit 26 établissements représentés :

- 25 Oncologues
- 10 Médecins habilités
- 5 Hématologues
- 1 sans fonction indiquée.

Voir ci-dessous la répartition des 54 réponses des cliniciens par facteur de croissance concernant les prescriptions intra-hospitalières :

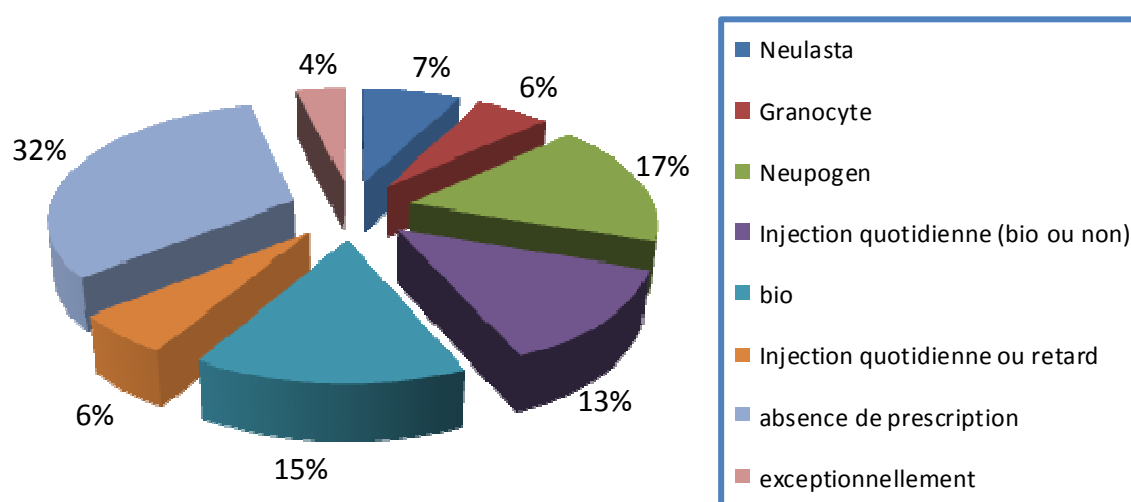


Figure 2 : répartition des réponses des cliniciens par facteur de croissance concernant les prescriptions intra-hospitalières

Remarques :

- Facteur de croissance facturé dans GHS
- En général, un biosimilaire est référencé en interne, prix très attractif différent du prix en ville. Selon le dosage entre 15 et 30€ le flacon alors qu'en ville le prix est en moyenne de 90 à 150€
- Pratiquement pas de Neulasta® référencé en établissement hospitalier
- Peu de dosage 48MUI sauf en hématologie
- Pas de problèmes particuliers avec les biosimilaires utilisés en intra-hospitalier

B Prescriptions hospitalières à délivrance en ville

Les **41** prescripteurs (19B et 19PL et 2NC) ont fourni **125** réponses par organe et situations

- 25 Oncologues
- 10 Médecins habilités
- 5 Hématologues
- 1 dont la fonction n'a pas été indiquée.

Oncologie solide :

Les organes concernés :

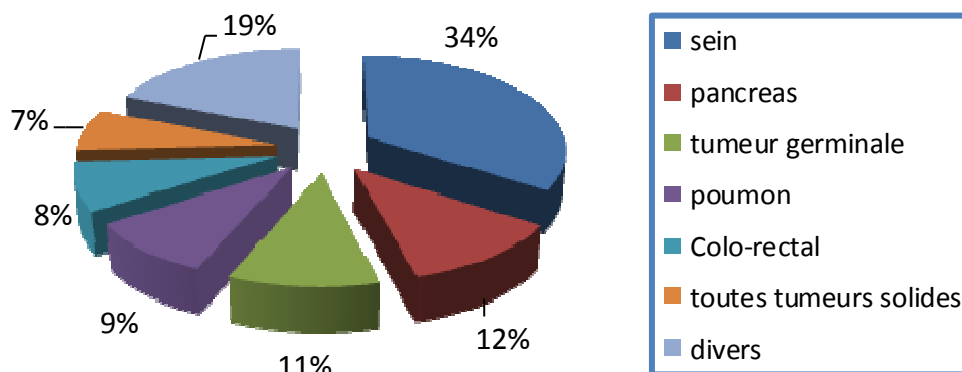


Figure 3 : Répartition des cancers solides concernés par la prescription de facteur de croissance délivré en ville

Les facteurs prescrits :

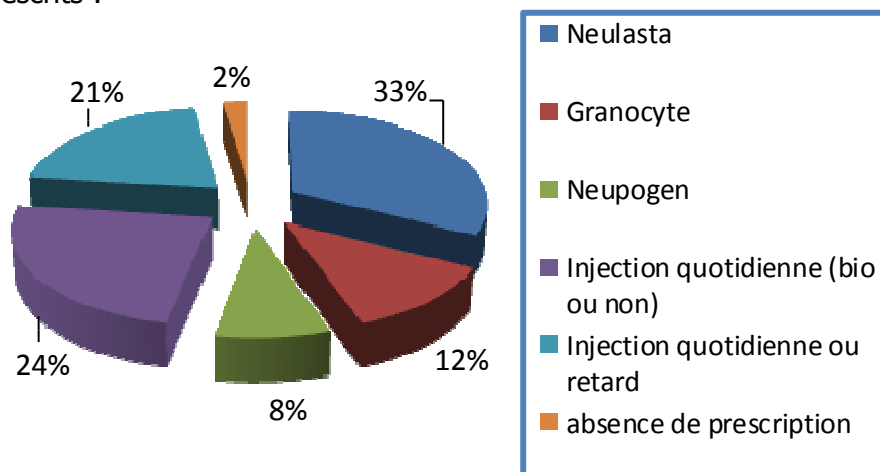


Figure 4 : Répartition des facteurs de croissance prescrits à délivrance en ville en oncologie solide

Hématologie

Les hémopathies concernées :

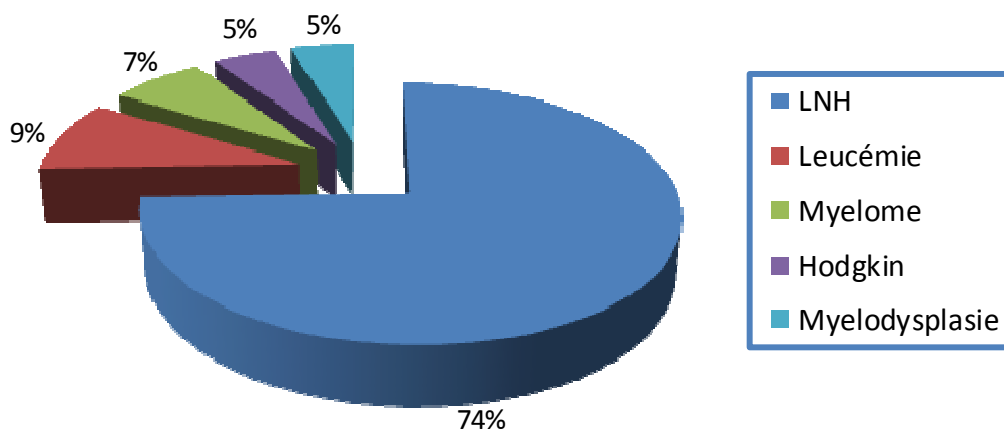


Fig 5 : Répartition des hémopathies concernées par la prescription de facteur de croissance délivré en ville

Les facteurs prescrits :

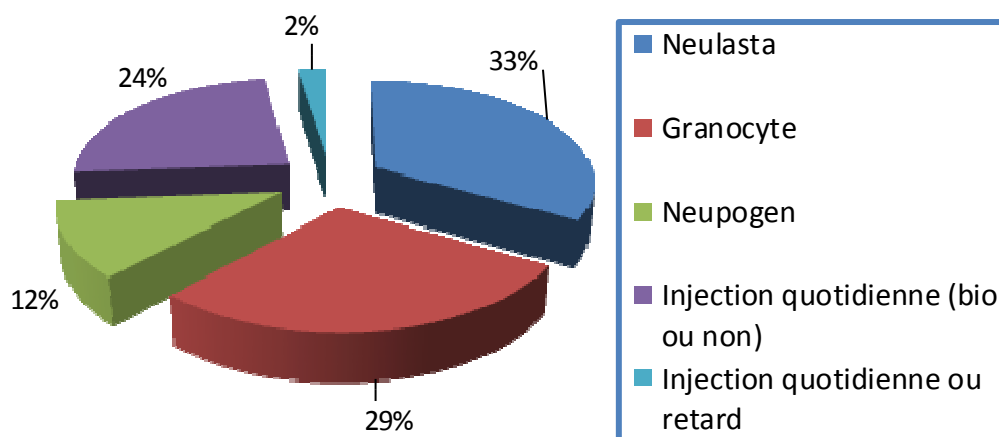


Fig 6 : Répartition des facteurs de croissance prescrits à délivrance en ville en hématologie

Indications et facteurs prescrits

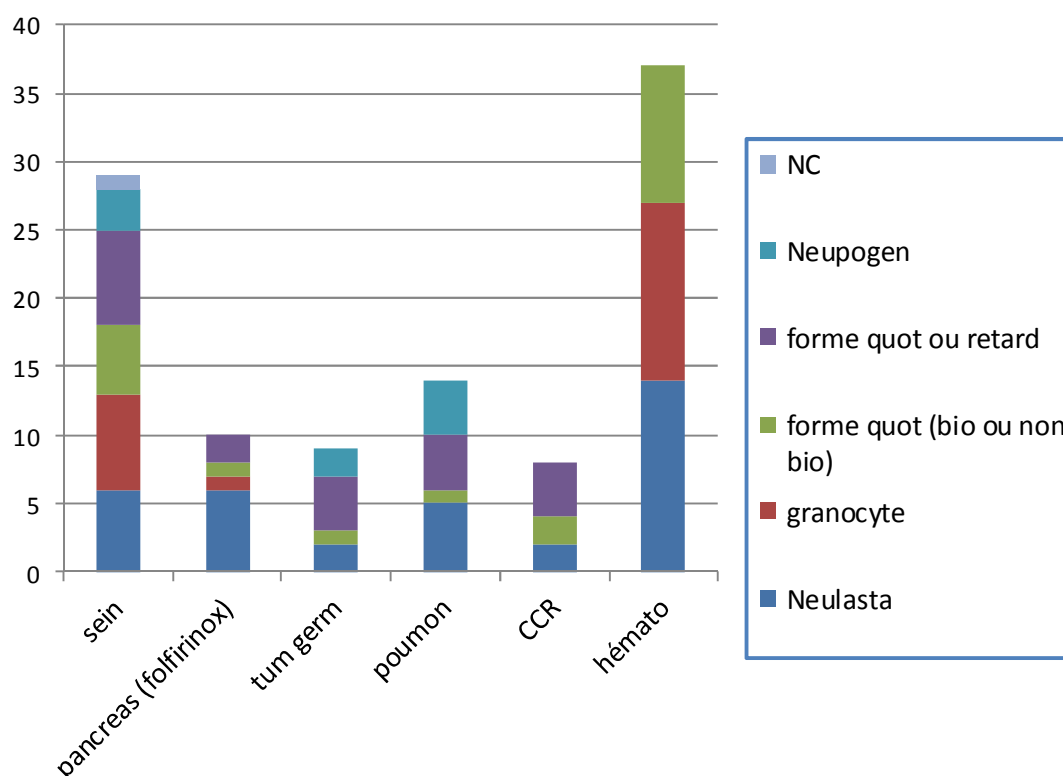


Fig 7 : Répartition des facteurs de croissance prescrits par organe

Dans l'enquête réalisée, la forme retard est utilisée dans toutes les indications d'oncologie solide ou hématologique.

Remarques des praticiens

- Liberté du choix
- Forme retard : confort du patient, simplicité de prescription, pénurie d'infirmières dans certaines régions, pas de suivi biologique à faire
- plus pratique pour les patients en activité
- forme retard avec effets secondaires : parfois augmentations inconsidérées des globules blancs, douleurs osseuses
- arrêt de la forme quotidienne lorsque nécessaire, pas de traitement prolongé inutile

V Requête de l'Assurance Maladie B/ DRSM PL

Etude réalisée afin de décrire la situation régionale sur deux points particuliers concernant les grastims :

- place des biosimilaires (pas de substitution possible par le pharmacien, la prescription d'un biosimilaire est de la responsabilité du médecin). Seul le filgrastim a des biosimilaires
- place du pegfilgrastim (forme « pegylée », donc protocole avec une seule injection par cycle contre une injection quotidienne pour les formes « classiques » des grastims)

A DRSM PL

Prescriptions hospitalières délivrées en ville dans la région des Pays de la Loire sur la période allant de Janvier 2010 à Décembre 2013, pour l'ensemble des patients, quelque soit le régime d'affiliation d'Assurance Maladie obligatoire.

Montant remboursé passant de 8,6 à près de 10,5 millions d'euros entre 2010 et 2013 pour un nombre de patient traités allant de 3000 à 4000.

A noter qu'un patient peut avoir eu des prescriptions sur une ou plusieurs années.

Si le coût moyen par patient varie peu dans le temps passant de 2800 à 2600 €, on note de grande différence selon les molécules ; En 2013 : plus de 3100 € pour le pegfilgrastim, 1400 € pour le lenograstim, 1500 € pour le filgrastim (1500 € pour le princeps et 1400 € pour le biosimilaire).

En ce qui concerne la répartition des patients selon les molécules utilisées dans le temps entre 2010 et 2013, le constat est le suivant :

- la part des patients traités par pegfilgrastim reste stable dans le temps (38,4 à 39,5%),
- celle traitée par lenograstim connaît une forte baisse (41,8 à 27,4%, soit près de 15 % en moins),
- celle ayant recours au filgrastim (princeps et biosimilaire) croît de 13% (20% à 33%) avec un transfert à la fois du lenograstim vers le filgrastim (princeps et biosimilaire) mais aussi du filgrastim princeps vers le filgrastim biosimilaire (+ 19% globalement).

A noter qu'un même assuré pouvant avoir eu des prescriptions de molécules différentes durant une même année

L'étude portant sur le choix préférentiel des molécules utilisées par les 6 établissements de la région, représentant plus de 90% des prescriptions de grastim, montre des disparités selon les établissements ; Si le choix préférentiel est pour tous les établissements le pegfilgrastim, le plus souvent (5/6) vient en seconde position le filgrastim mais avec là encore des choix différents entre princeps et biosimilaires selon les établissements.

B Assurance Maladie Bretagne

Prescriptions hospitalières délivrées en ville dans la région Bretagne sur la période allant de Janvier 2011 à Décembre 2013, pour l'ensemble des patients, quelque soit le régime d'affiliation d'Assurance Maladie obligatoire.

Montant remboursé passant de plus de 9 millions à environ 8.5 millions d'euros entre 2011 et 2013 pour un nombre de patient traités allant de 3500 à 3800.

A noter qu'un patient peut avoir eu des prescriptions sur une ou plusieurs années.

Si le coût moyen par patient varie peu dans le temps passant de 2650 à 2250 €, on note de grandes différences selon les molécules ; En 2013 : 2850 € pour le pegfilgrastim, 1500 € pour le lenograstim, 1400 € pour le filgrastim.

En ce qui concerne la répartition des patients selon les molécules utilisées dans le temps entre 2011 et 2013, le constat est le suivant :

- la part des patients traités par pegfilgrastim reste stable ou augmente légèrement dans le temps (28 à 31,7%)
- celle traitée par lenograstim connaît une baisse (36,3 à 31,4%, soit près de 5 % en moins)
- celle ayant recours au filgrastim princeps diminue de presque 7% contrairement au filgrastim biosimilaire qui augmente d'environ 9%.

A noter qu'un même assuré pouvant avoir eu des prescriptions de molécules différentes durant une même année

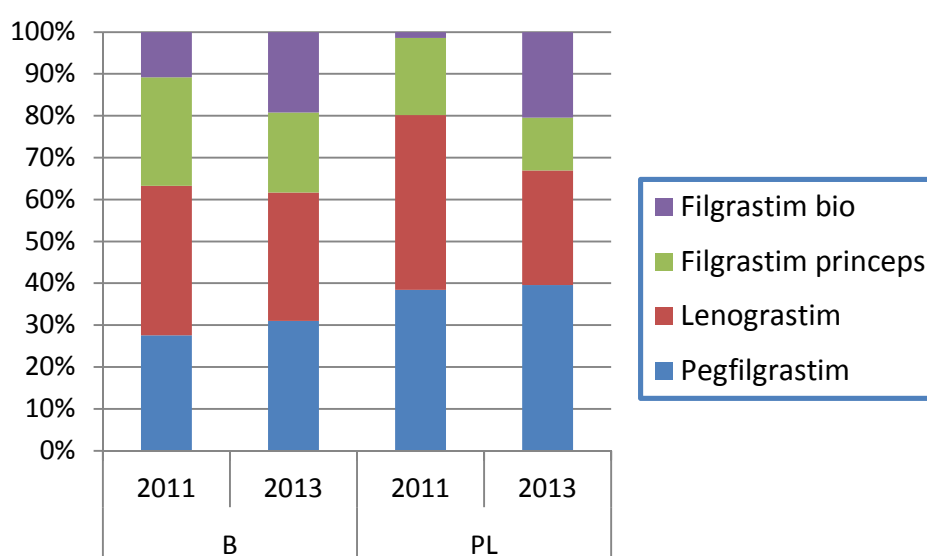


Fig 8 : Evolution des facteurs de croissance prescrits entre 2011 et 2013 en Bretagne et Pays de la Loire

VI Bibliographie

Apró 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 lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32.

Apró MS et al : 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*. 2006 42: 2433 –53

Aarts MJ et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4290-6.

Anderlini P, Champlin RE. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy individuals: recent findings and current challenges. *Blood* 2008;**111**:1767-72.

Aneja R et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome » UpToDate Waltham 2013, version 21.8

ANSM 2013 rapport Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°5. Compte-rendu de la réunion du 10 octobre 2013. Consultable sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9a50786850152cb8e4a877ca1888a88b.pdf

ANSM 2013 Risque de syndrome de fuite capillaire associé au filgrastim (Neupogen®) et pegfilgrastim (Neulasta®) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains. Lettre aux professionnels de santé - 6 septembre 2013

Avalos BR, Gasson JC, Hedvat C, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell lines. *Blood* 1990;**75**:851-7.

Avalos BR. Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood* 1996;**88**:761-77.

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

Begley CG, Lopez AF, Nicola NA, et al. Purified colony-stimulating factors enhance the survival of human neutrophils and eosinophils in vitro: a rapid and sensitive microassay for colony-stimulating factors. *Blood* 1986;**68**:162-6.

Berghmans T et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2002 Apr;10(3):181-8. Epub 2001 Nov 23.

Biron O et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des neutropénies courtes. *Bull cancer* 1998 ; 85(8) ;695-711

Blay JY et al Standards, options, and recommendations for the use of hematopoietic growth factors in oncology. *Presse Med*. 2000 Nov 25;29(36):2004-8.

Bohlius J et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD003189

Bohlius J et al. Impact of granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF in patients with malignant lymphoma: a systematic review. *Br J Haematol*. 2003 Aug;122(3):413-23.

Brugger W, et al. Neutrophil recovery in elderly breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline-containing chemotherapy with pegfilgrastim support. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72:265-269.

Budel LM, Touw IP, Delwel R, et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptors in human acute myelocytic leukemia. *Blood* 1989;**74**:2668-73.

Clark OA. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003039.

Colotta F, Re F, Polentarutti N, et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992;**80**:2012-20.

Crawford J, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991; 325: 164-170

Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991;**78**:2791-808.

Falandry C et al. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;**46**(13):2389-98. doi

Gascon P et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol*. 2010 Jul;**21**(7):1419-29.

Gatzmeier U et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol*. 2000 Aug;**23**(4):393-400.

Granocyte® : HAS - AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE du 05 mai 2004. Consultable sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031579.pdf>

Green MD et al. International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003 Jan;**14**(1):29-35.

Hanazono Y, Hosoi T, Kuwaki T, et al. Structural analysis of the receptors for granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils. *Exp Hematol* 1990;**18**:1097-103.

Hershman D et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 7;**99**(3):196-205.

Hoioewiecki J et al. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leukemia & Lymphoma* 2002 ; 43 : 315-25

Holdsworth MT and Mathew P. : Efficacy of colony-stimulating factors in acute leukemia. *Ann Pharmacother*. 2001 Jan;**35**(1):92-108.

Hölig K et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood*. 2009 Oct 29;**114**(18):3757-63. doi: 10.1182/blood-2009-04-218651. Epub 2009 Aug 7.

Holmes FA et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;**20**(3):727-31

Klastersky J and Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* (2013) 21:1487–1495

Kuderer NM et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;**25**(21):3158-67.

Kuritzkes DR et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group. *AIDS*. 1998 Jan 1;**12**(1):65-74.

Layton JE, Hockman H, Sheridan WP, et al. Evidence for a novel in vivo control mechanism of granulopoiesis: mature cell-related control of a regulatory growth factor. *Blood* 1989;**74**:1303-7.

Liu F, Wu HY, Wesselschmidt R, et al. Impaired production and increased apoptosis of neutrophils in granulocyte colony-stimulating factor receptor-deficient mice. *Immunity* 1996;**5**:491-501.

Lord BI, Bronchud MH, Owens S, et al. The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;**86**:9499-503.

Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;**10**:425-34.

National Comprehensive Guidelines Network. Myeloid Growth Factors. Available from: [http : //www.nccn.org](http://www.nccn.org). NCGN 2009

Neulasta® : HAS - AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE du 3 septembre 2008. Consultable sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/neulasta - ct-5397.pdf>

Neulasta® : HAS - AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE du 7 mai 2003. Consultable sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031388.pdf>

Neupogen® : HAS - AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE du 14 décembre 2005. Consultable sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032386.pdf>

Pagliuca A et al. Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2003 Oct;**123**(1):22-33.

Price TH, Chatta GS, Dale DC. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood* 1996;**88**:335-40.

Rédaction © La Revue Prescrire. Grastims et syndrome de fuite capillaires mortels. *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (261) :825

Rédaction © La Revue Prescrire. *Pegfilgrastim* (Neulasta®) - Plus commode d'emploi que le filgrastim, avec une efficacité aussi limitée. *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 412.

Rédaction © La Revue Prescrire. Facteurs de croissance granulocytaires et neutropénie en cancérologie : Des résultats finalement très modestes. *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (273) : 440-443.

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

Rex JH, Bhalla SC, Cohen DM, et al. Protection of human polymorphonuclear leukocyte function from the deleterious effects of isolation, irradiation, and storage by interferon-gamma and granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1995;**35**:605-11.

Royal Pharmaceutical Society of Great Britain : Drugs used in neutropenia Site www.medicinescomplete.com

Siena S et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep*. 2003 May-Jun;**10**(3):715-24.

Shi YK et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study. *Anticancer Drugs*. 2013 Jul;**24**(6):641-7. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283610b5d.

Smith RE et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1195-204.

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

Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;**232**:61-5.

Takatani H, Soda H, Fukuda M, et al. Levels of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in serum are inversely correlated with circulating neutrophil counts. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**:988-91.

Terashi K, Oka M, Ohdo S, et al. Close association between clearance of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF receptor on neutrophils in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:21-4.

Thatcher N et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(2):395-404.

The European Agency for the evaluation of medical products – Committee for Proprietary Medicinal Products – EPAR neulasta® Scientific discussion Rev 1 16 February 2004

Tumbarello M et al. HIV-associated bacteremia: how it has changed in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *JAIDS* 2000 ; 23 :145-51.

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

Vogel C, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1178-1184.

Vose JM et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):514-9.

Williams GT, Smith CA, Spooncer E, et al. Haemopoietic colony stimulating factors promote cell survival by suppressing apoptosis. *Nature* 1990;**343**:76-9.

Zarzio® : HAS - AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE du 24 juin 2009. Consultable sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/zarzio_-_ct-6825.pdf