

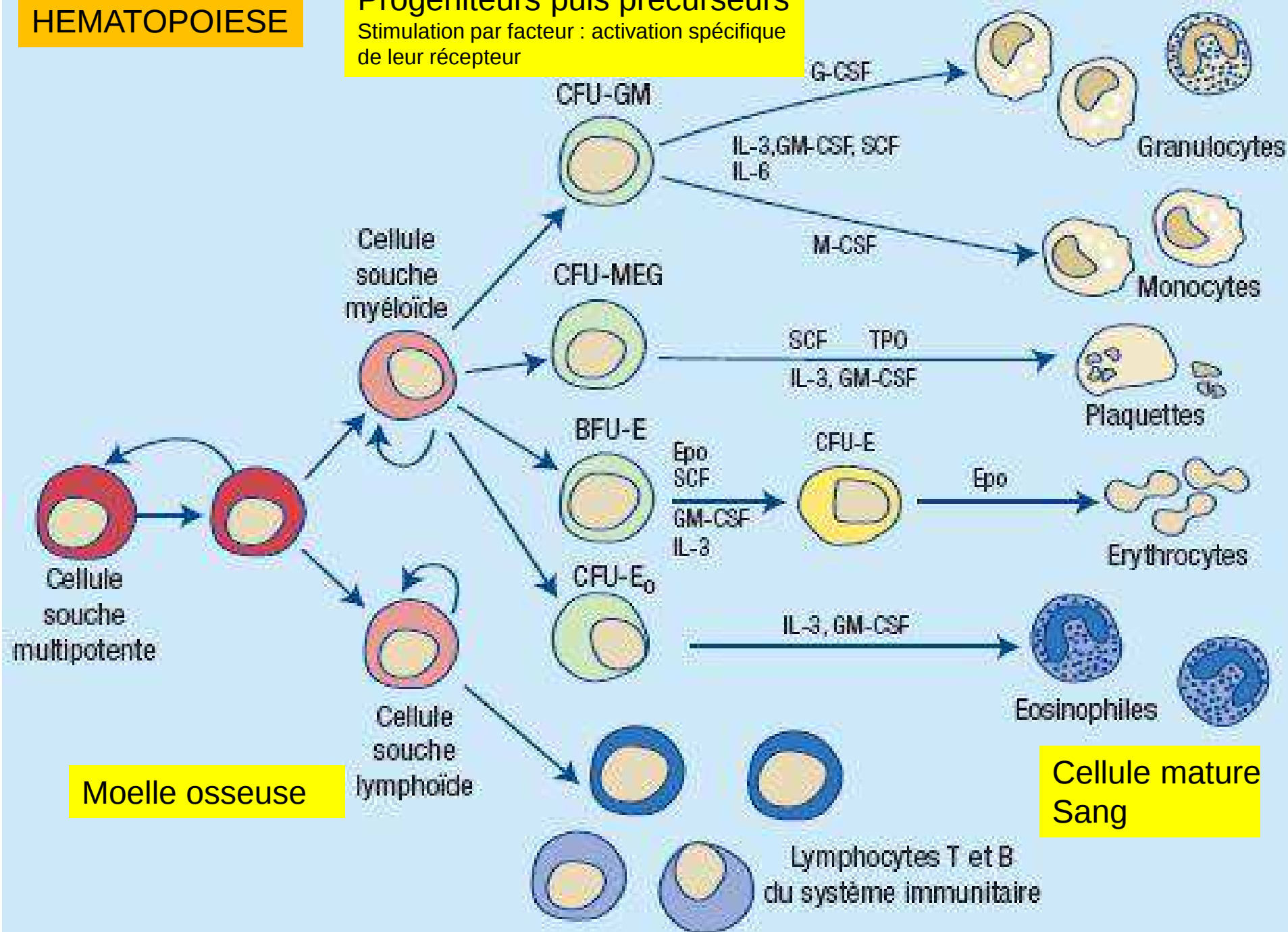


Les facteurs de croissance lignée blanche Polynucléaires neutrophiles Grastims

HEMATOPOIESE

Progéniteurs puis précurseurs

Stimulation par facteur : activation spécifique de leur récepteur



G-CSF physiologique:

❖ Cytokine (glycoprotéine)

Mécanisme d'action:

❖ stimulation lignée granulocytaire (Demetri Blood 1991).

- ↗ prolifération et différenciation des myéloblastes (temps inchangé : 7 à 10 jours) (Souza Science 1986; Price Blood 1996).
- ↗ maturation des myélocytes en PNN, **temps raccourci de 4/5 jours à 24 heures** (Souza Science 1986; Price Blood 1996 ; Lord. Proc Natl Acad Sci U S A 1989).
- stimulation passage des PNN dans le sang et ↗ durée de vie des neutrophiles matures (Begley Blood 1986; Williams Nature 1990; Colotta Blood 1992; Rex Transfusion 1995).

❖ Stimulation probable d'autres cellules. Mal connue (Anderlini Blood 2008).

❖ Rétrocontrôle négatif sur la stimulation de la granulopoïèse

Délai entre injection G-CSF et sortie PNN dans le sang : 8 à 11 jours (*injection précoce par rapport à l'apparition supposée du Nadir*)

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

Facteurs de croissance granulocytaires

- Molécules recombinantes du G-CSF humain

Gamme des produits disponibles

- ☐ FILGRASTIM (Neupogen) : 1991
- ☐ LENOGRASTIM (Granocyte) : **1993** - glycosylé
- ☐ PEGFILGRASTIM (Neulasta) : 2002 – action prolongée
- ☐ BIOSIMILAIRES du Filgrastim : 2009
 - ☐ Tevagrastim
 - ☐ Zarzio
 - ☐ Ratiograstim
 - ☐ Nivestim

Facteurs de croissance granulocytaires

Principales indications des CSFs

- ☐ Font l'objet de recommandations de bon usage
- ☐ Initialement : neutropénies chimio-induites
- ☐ Indications progressivement élargies :
 - ☐ chimiothérapies myéloablatives suivies de greffe de CSH
 - ☐ mobilisations des CSHP (auto et allogreffes)
 - ☐ neutropénies chroniques sévères
 - ☐ neutropénies au cours de l'infection VIH

AMM et RECO EORTC 2010

❖ Prévention

↘ durée et de l'incidence des neutropénies fébriles (NF) pour une pathologie maligne *à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques* :

Filgrastim princeps bio et **pegfilgrastim** (2 études de non infériorité HAS 2003)
ou avec néoplasie non myéloïde pour lenograstim.

Prophylaxie primaire: réduire incidence des NF dès cure 1 (Reco EORTC 2010 European J Cancer 2011)

Facteurs de risque : âge patients > 65 ans et nb de neutrophiles avant CT

Protocoles à risque de NF de plus de 20%

*Si protocoles à risque de NF entre 10 et 20% :
indic chez patient à risque :*



Prophylaxie secondaire

Limitée 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)

❖ Autres indications

- Chimiothérapies myéloablatives suivies de greffe de Cellules Souches Hématologiques : *filgrastim princeps bio, lenograstim (néoplasie non myéloïde)*
- Mobilisation des CSH Progénitrices (auto et allogreffes) : *filgrastim princeps bio, lenograstim*

Les CSH mobilisées par facteurs de croissance sont moins susceptibles que la moelle osseuse de contenir des cellules néoplasiques De même lors des allogreffes, les Cellules Souches (CS) de donneurs sains sont mobilisées par facteurs de croissance.

De ce fait les CS ont largement remplacé la greffe de moelle osseuse pour la récupération d'une fonction médullaire normale après CT supra intensive.

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 congénitales, cycliques ou idiopathiques : *filgrastim princeps bio*

La prévention des infections est le point-clé de la prise en charge de ces patients : 1^e intention = antibiothérapie prophylactique, et G-CSF indiqué en seconde intention. 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 (Rapport du Registre français des neutropénies chroniques sévères, janvier 2008).

- Neutropénies au cours de l'infection VIH : *filgrastim princeps et bio*

Posologie

- Filgrastim, lénograstim : 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

PNN valeur normale : 2000 à 8000 / mm³

- Pegfilgrastim : 1 injection unique (couvre 12 jours)

Ne pas commencer avant la fin de la chimiothérapie

Conservation entre 2° et 8°C

Durée d'administration:

- **Courte ≤ 7 j**: Tumeurs solides, LNH non agressif, myélome sans intensification (Falandry E J Cancer 2010)
- **Longue > 7 j**: induction + consolidation LA, LNH agressif, allogreffe de cellules souches

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

PNN valeur normale : 2000 à 8000 / mm³

Nadir : le taux le plus bas de PNN dans le sang

But : prévenir les infections dues aux neutropénies prolongées

Pas d'action sur survie globale (Berghmans [Support Care Cancer](#) 2002, Bohlius [Cochrane Database Syst Rev](#) 2008, Bohlius [Br J Haematol](#) 2003, Holdsworth [Ann Pharmacother](#) 2001)

Recommandations

Neupogen 2005

SMR important

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

Granocyte 2004

SMR important

ASMR non chiffré

Neulasta 2003 2008 2009

SMR important

ASMR niveau I : commodités d'administration/ 12 injections quoti et cout équivalent

Biosimilaires 2008 2009 2011

SMR important

ASMR V

Effets indésirables

Le rapport d'évaluation clinique de l'EMA 2004

Bilan des effets indésirables à partir de 465 malades traités par pegfilgrastim et 331 par filgrastim au cours des essais.

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 graves mettant en cause le pronostic vital de 3% versus 6%.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

douleurs squelettiques 32% (pegfil) vs 27% (fil)

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.

Prescrire 2009

Effets indésirables préoccupants à long terme

Au long court , innocuité non établie : leucémies aiguës ou de syndromes myélodysplasiques (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain site, Hershmann J Nath Cancer Inst 2007, Smith JCO 2003 : cancer du sein en adjuvant traité par doxorubicine et/ou cyclophosphamide).

A éviter chez les malades atteints de leucémie myéloïde chronique et de syndromes myélodysplasiques. En pratique, ils ont une place limitée.

Coûts

1 bilan NFS B49 = 13.23€

1 déplacement infirmier AMI 1.5 = 8.57€

Etude Falandry (en moyenne 5 ou 6 jours : avons compté 5 jours)

Patient jusqu'à 60 kg

1 bilan et 1 déplacement infirmier pour la forme retard soit 21.80€

2 bilans et 5 déplacements infirmiers pour injections quotidiennes soit 83€

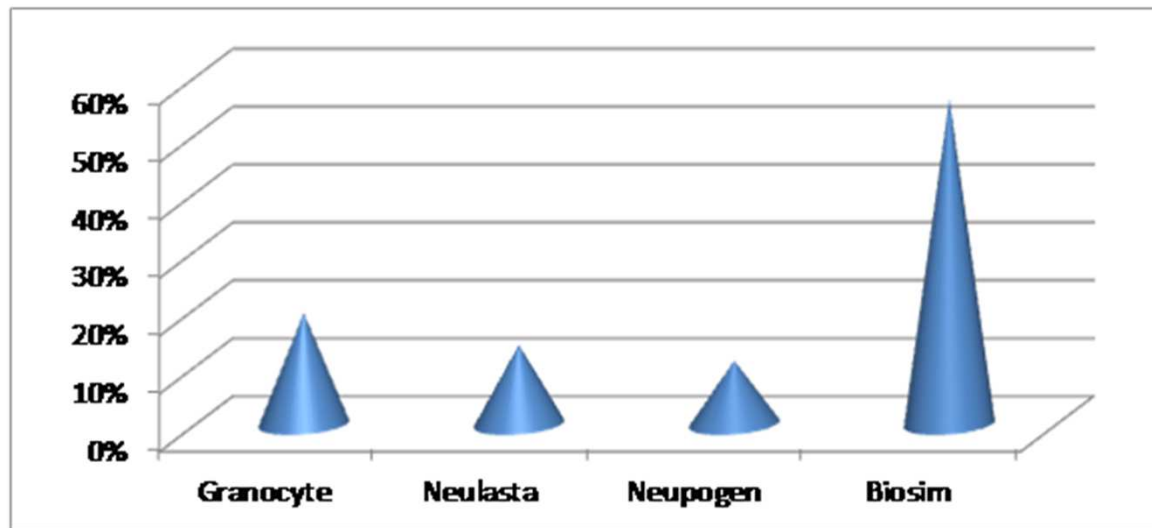
Spécialités	Dosage	Prophylaxie 1 ^{er}
Pegfilgrastim/Neulasta® (1 injection unique)		1004 €
Filgrastim/Neupogen® (5 µg/kg/jour)	30	591 € (5 jours)
	48	
Lénograstim/Granocyte® (150 µg par m ²)	13	578 € (5 jours)
	34	
Biosimilaires/Zarzio® Ratiograstim Tevagrastim (5 µg/kg/jour)	30	560 € (5 jours)
	48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

Enquête auprès des professionnels 2013

Intra établissement

43 pharmaciens

Produits référencés dans 43 établissement de santé BPL :



Prix très attractifs 15 à 30€ le flacon/ville (90 à 150€)

Pratiquement pas de forme retard

Peu de dosage 48MUI sauf hémato, durée 5 à 7 jours (plus long en hémato)

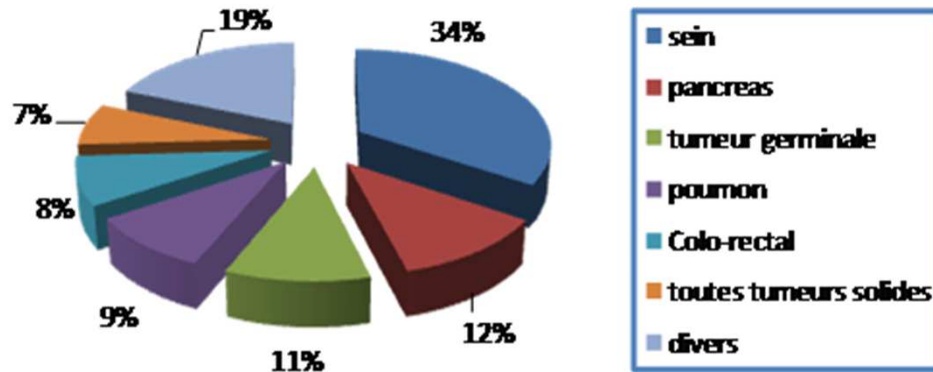
Bio bien supportés

Enquête auprès des professionnels 2013 en ville

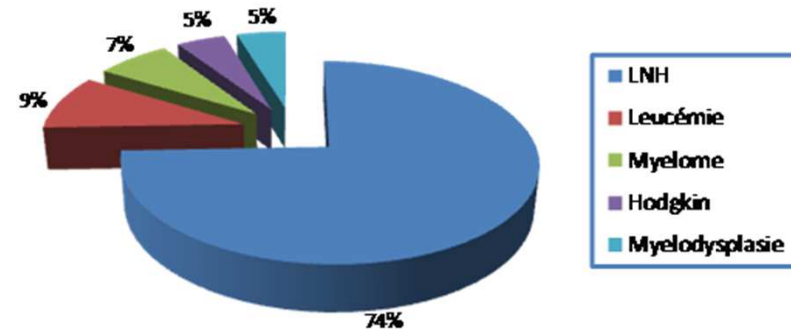
41 prescripteurs :

36 oncologues ou habilités

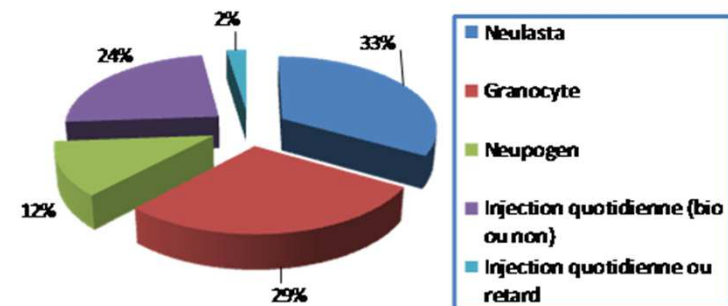
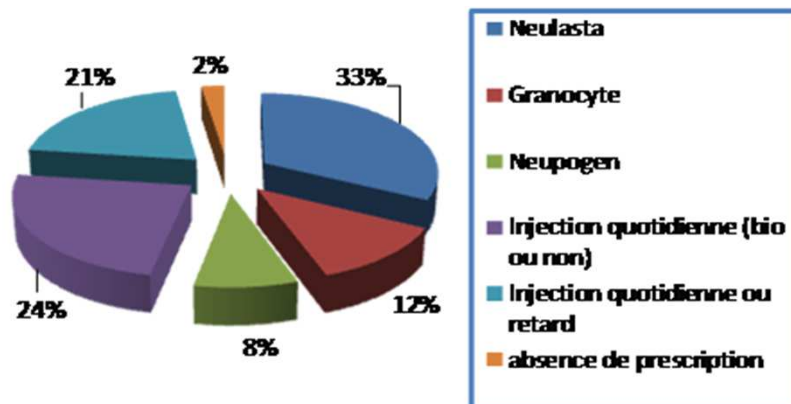
Organes concernés (125 réponses) :



5 hémato



Produits :



Neulasta : 33%

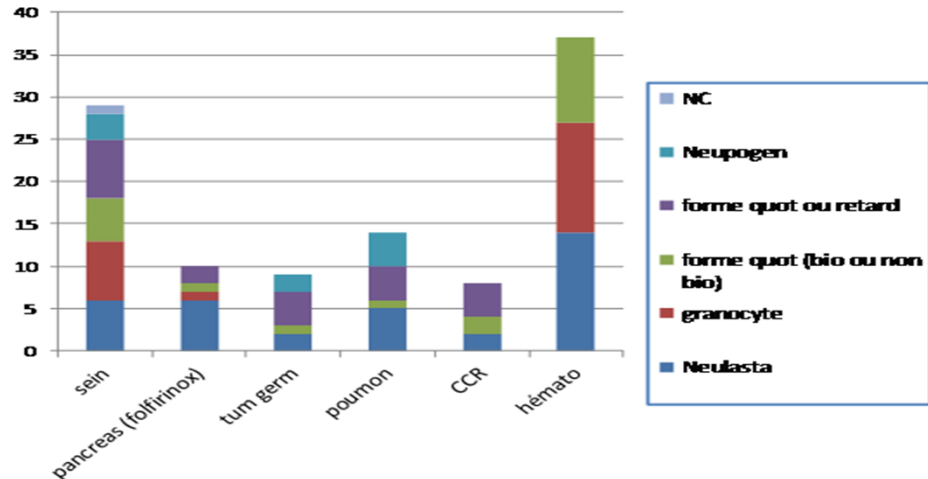
Formes quoti princeps : 30 à 41% Biosimilaires : 25%

Enquête auprès des professionnels 2013

41 prescripteurs :

36 oncologues ou habilités

5 hémato



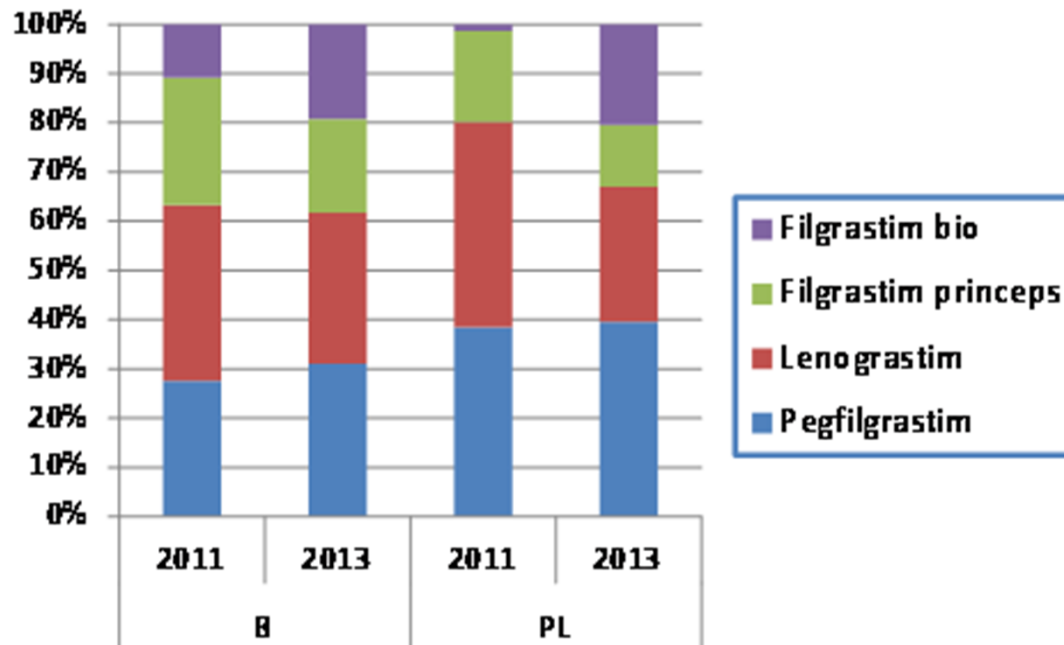
Remarques des praticiens

- 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
 - Meilleure connaissance du nadir
 - Cependant, dose 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.
 - Si hyperleucocytoses/ douleurs osseuses : arrêt immédiat avec forme quotidienne
- Les biosimilaires sont privilégiés en délivrance intra-hospit mais pas en délivrance en ville (25%).
La pratique hospitalière montre qu'ils sont bien supportés. Leur administration moyenne varie de 5 à 7 jours avec surveillance biologique.

DRSM PL et ass mal 2013

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%.



Conclusion

En conclusion, la prescription d'un G-CSF est définie par des recommandations internationales et AMM précises.

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.

Amélioration possible des prescriptions de biosimilaires en région Bretagne et Pays de la Loire