

NEUPOGEN®

filgrastim

 PIH trimestrielle
 $+2^{\circ}\text{C} \leq T \leq 8^{\circ}\text{C}$

Commercialisation en ville : juin 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs
Liste I
Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	Code CIP
NEUPOGEN® 30 MU (0,3 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1 seringue préremplie de 0,5 ml	119,10 €	353.953.8
NEUPOGEN® 48 MU (0,96 mg/ml), solution injectable en seringue préremplie, boîte de 1 seringue préremplie de 0,5 ml	187,18 €	353.951.5

SMR Important dans toutes ses indications
ASMR Voir tableau ci-après

Indications	ASMR
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). L'efficacité et l'innocuité sont similaires chez l'adulte et l'enfant	Progrès thérapeutique majeur
Administration à long terme chez l'enfant et l'adulte dans les neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $<0,5 \times 10^9/l$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes	Progrès thérapeutique majeur
Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant	ASMR III
Neutropénies persistantes ($\text{PNN} \leq 1 \times 10^9/l$) 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	ASMR III
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	Progrès thérapeutique majeur

Le **filgrastim (Neupogen®)** est une cytokine immunostimulante. Il s'agit d'une forme recombinante du facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée granulocytaire (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Le G-CSF régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Le filgrastim entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes dans les 24 heures suivant son administration parentérale.

Le **filgrastim (Neupogen®)** a plusieurs indications dans le domaine de la prise en charge des neutropénies (cf. tableau ci-dessus). La neutropénie est définie par une diminution du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessous de $1,5 \times 10^9/l$. Une neutropénie entraîne un risque infectieux.

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- ▶ Prescription initiale hospitalière (PIH) valable trois mois
- ▶ Renouvellement possible par tout médecin pendant ces trois mois
- ▶ Vérifier pour le renouvellement :
 - la présentation simultanée de l'ordonnance initiale datant de moins de trois mois
 - le report des mentions de l'ordonnance initiale (posologies et durées de traitement pouvant être modifiées)
 - le délai maximum fixé par l'AMM pour le renouvellement de l'ordonnance initiale (3 mois)

■ Contre-indications

- ▶ Hypersensibilité connue au filgrastim ou à l'un de ses constituants
- ▶ Neutropénie sévère congénitale (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques
- ▶ Le filgrastim ne doit pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique
- ▶ **Excipient à effet notoire** : Sorbitol

■ Interactions médicamenteuses

- ▶ L'utilisation de filgrastim n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive
- ▶ En cas de traitement concomitant avec le 5-fluorouracile, il existe une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **En cas de grossesse** : Mettre en balance le bénéfice attendu et les risques potentiels du filgrastim
- ▶ **Allaitement** : Le filgrastim doit être évité (absence de données)

■ Précautions d'emploi

- ▶ Chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde secondaire
- ▶ Écarter les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales
- ▶ Chez les patients atteints d'anémie falciforme, évaluer rigoureusement le rapport bénéfice/risque
- ▶ Lors du traitement par Neupogen, il est recommandé de prendre l'avis d'un spécialiste en oncologie médicale ou en hématologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSFs
- ▶ En cas d'intolérance au fructose

■ En pratique

- ▶ Le filgrastim sera remis dans un emballage isotherme

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

- ▶ Les posologies varient selon les indications et sont adaptées en fonction du poids du patient et selon le bilan hématologique
- ▶ Les injections quotidiennes sont poursuivies jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit revenu à la normale

Tableau 1. Posologie du filgrastim (Neupogen®)

Indications	Posologie
Après chimiothérapie cytotoxique	0,5 MU (5 µg)/kg/jour Première injection au plus tôt 24h après la fin de la chimiothérapie Durée du traitement jusqu'à 38 jours
Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère	Neutropénie congénitale : 1,2 MU (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées Neutropénie idiopathique ou cyclique : 0,5 MU (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées La dose est ajustée pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat (entre $1,5 \cdot 10^9/l$ et $10 \cdot 10^9/l$)
Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices	1 MU (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours
Chez les patients infectés par le VIH	0,1 MU (1 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée La dose peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4MU (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles(PN) ($>2 \cdot 10^9/l$) Lorsque la correction de la neutropénie est obtenue, la dose minimale efficace pour maintenir le taux de PN doit être recherchée. La dose initiale est ajustée en administrant, un jour sur deux, une injection sous-cutanée de 30 MU (300 µg) par jour. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire

- ▶ Les doses recommandées chez l'enfant sont celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive
- ▶ Pas d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

■ Modalités d'administration

- ▶ Le traitement est débuté au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie
- ▶ Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas
- ▶ La solution injectable de filgrastim s'administre en sous-cutané : Laisser la seringue pré-remplie à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection. L'autoadministration est possible après apprentissage

■ Observance

- ▶ Administrer de préférence à la même heure, en respectant le nombre d'injections selon les indications
- ▶ En cas d'oubli d'une injection, ne pas doubler la dose suivante

■ Conservation

- ▶ $+ 2^{\circ} \text{C} \leq T \leq + 8^{\circ} \text{C}$
- ▶ Une exposition accidentelle à la congélation n'altère pas la stabilité

■ Suivi thérapeutique

- ▶ Surveillance de la densité osseuse chez les malades ayant un terrain ostéoporotique et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour plus de 6 mois
- ▶ Chez les patients cancéreux, réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers
- ▶ Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère, surveiller la numération des plaquettes, surtout au cours des premières semaines de traitement
- ▶ Rechercher une splénomégalie, par palpation abdominale
- ▶ Rechercher régulièrement hématurie et protéinurie
- ▶ Chez les patients infectés par le VIH, surveiller la numération des polynucléaires neutrophiles, en particulier au cours des premières semaines de traitement
- ▶ Survenue d'évènements pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire nécessitent l'arrêt immédiat du traitement
- ▶ Prise en charge, la survenue de douleurs osseuses, cède habituellement à la prise d'antalgiques
- ▶ Consulter le médecin en cas d'infection : fièvre, frissons, dyspnée, toux, éruption cutanée, diarrhée

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

Chez les patients atteints de cancer

- ▶ Très fréquents (>10 %) : Nausées, vomissements, élévation des gamma GT, élévation des phosphatases alcalines, du taux de LDH, de l'uricémie
- ▶ Fréquents (1 à 10 %) : Fatigue, céphalées, constipation, anorexie, diarrhée, mucite, douleurs thoraciques et osseuses, toux, maux de gorge, alopecie, rash cutané
- ▶ Peu fréquents (<1 %) : Douleurs

Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de réaction allergique grave

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère

- ▶ Très fréquents (>10 %) : Anémie, splénomégalie, diminution de la glycémie, élévation des phosphatases alcalines, du taux de LDH, hyperuricémie, douleurs osseuses, épistaxis
- ▶ Fréquents (1 à 10 %) : Céphalées, diarrhée, thrombopénie, hépatomégalie, ostéoporose, alopecie, vascularite cutanée, réaction au point d'injection, rash
- ▶ Peu fréquents (<1 %) : Troubles spléniques, hématurie, protéinurie

Mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains

- ▶ Très fréquents (>10 %) : Céphalées, hyperleucocytose, thrombopénie, douleurs osseuses.
- ▶ Fréquents (1 à 10 %) : Elévation des phosphatases alcalines, du taux de LDH
- ▶ Peu fréquents (<1 %) : Réactions allergiques sévères, troubles spléniques, élévation des SGOT, hyperuricémie, poussées de polyarthrite rhumatoïde

Chez les patients infectés par le VIH

- ▶ Très fréquents (>10 %) : Douleurs osseuses
- ▶ Fréquents (1 à 10 %) : Troubles spléniques

■ Protection du patient et de son environnement

- ▶ Sensibiliser le patient aux risques infectieux liés à la neutropénie et l'informer qu'il doit mettre en œuvre les mesures appropriées pour contrôler toute infection systémique

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

DC	Nom médicament	Indication
pegfilgrastim	Neulasta®	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 myélo-dysplasiques)
lénograstim	Granocyte® 34 et 13	Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées au cours de chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles mobilisation de CSP chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ Les facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSF, dont Neupogen, ont une place importante dans les stratégies thérapeutiques des différentes indications. Quelques précisions peuvent être apportées concernant :
 - La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe : Les soins adjuvants sont moins importants avec un traitement permettant une mobilisation des CSP qu'avec un prélèvement greffe de moelle osseuse pour un résultat identique.
 - Le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé : Les multithérapies antirétrovirales ont permis une réduction de la fréquence des neutropénies y compris chez les patients à un stade avancé (limitant de fait la place des facteurs de croissances hématopoïétiques chez ces patients). Neupogen pourrait être réservé aux rares patients en multi échec d'antorétroviraux.
 - La neutropénie induite par la chimiothérapie chez les patients traités pour tumeurs malignes.
- ▶ L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique est recommandée :
 - En prophylaxie primaire notamment dans les cancers du poumon à petites cellules, dans les lymphomes non hodgkiniens, chez les patients HIV, dans les sarcomes. L'administration de G-CSF est recommandée lors de l'utilisation d'une chimiothérapie connue pour entraîner un taux de neutropénie fébrile supérieur ou égal à 20 %.
 - En prophylaxie secondaire chez les patients pour lesquels une réduction de la dose-intensité est préjudiciable à leur survie et chez lesquels la cure précédente a entraîné une neutropénie fébrile
 - En curatif chez les patients ayant une neutropénie fébrile et des signes de gravité majeurs telles qu'une infection tissulaire ou une infection fongique
- ▶ Les neutropénies congénitales sévères, la prévention des infections est le point clé de la prise en charge de ces patients. Le traitement de première intention est une antibiothérapie prophylactique et les facteurs de croissance hématopoïétiques sont indiqués en seconde intention en particulier le G-CSF. À long terme, son utilisation permet d'obtenir une correction de la neutropénie, une réduction des infections et une amélioration de la qualité de vie

■ Population cible

- ▶ Elle est très variable selon les pathologies
- ▶ Toutes indications confondues elle peut être estimée à au moins 24 550 patients

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
CSP	Cellule Souche Progénitrice
INR	Rapport normalisé international
LDH	Lactate Déshydrogénase
MNU	Médicament non utilisé
NFS	Numération de la formule sanguine
PIH	Prescription initiale hospitalière
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Amgen
Information médicale
Tél : 01 40 88 27 00