



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU FILGRASTIM DANS LES CHU DU QUÉBEC - PÉDIATRIE

PROGRAMME DE
GESTION
THÉRAPEUTIQUE DES
MÉDICAMENTS

Analyse descriptive
Rapport PGTM

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le PGTM le 12 novembre 2018

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mai de l'année 2018. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	9
1.1 BUTS ET OBJECTIFS.....	9
1.2 MÉTHODOLOGIE.....	9
SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION	11
SECTION 3. RÉSULTATS : INDICATIONS DU FILGRASTIM	14
3.1 UTILISATION DU FILGRASTIM EN PROPHYLAXIE D'UNE NEUTROPÉNIE.....	15
3.1.1 PROPHYLAXIE PRIMAIRE	15
3.1.2 PROPHYLAXIE SECONDAIRE	17
3.2 UTILISATION DU FILGRASTIM POUR LE TRAITEMENT DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE.....	17
3.3 ADMINISTRATION DU FILGRASTIM EN VUE D'UNE MOBILISATION DE CELLULES SOUCHES	22
3.4 UTILISATION DU FILGRASTIM COMME TRAITEMENT DE SOUTIEN APRÈS UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES.....	22
SECTION 5. RÉSULTATS : POSOLOGIE	26
SECTION 6. ANALYSE ET COMMENTAIRES	28
6.1 GÉNÉRALITÉS	28
6.2 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	28
6.2.1 FILGRASTIM UTILISÉ POUR LA PROPHYLAXIE PRIMAIRE DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE	29
6.2.2 FILGRASTIM UTILISÉ EN PROPHYLAXIE SECONDAIRE	32
6.2.3 FILGRASTIM UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE.....	33
6.2.4 UTILISATION DU FILGRASTIM LORS D'UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES (MOBILISATION ET POSTGREFFE).....	35
6.2.5 FILGRASTIM UTILISÉ POUR DES INDICATIONS « AUTRES »	37
6.2.6 POSOLOGIE.....	37
6.3 LIMITES DE L'ÉTUDE	37
SECTION 7. CONCLUSION	39
SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS	41
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES	42

RÉSUMÉ

Contexte

Avis aux lecteurs :

L'usage du filgrastim en pédiatrie est majoritairement guidé par des protocoles de recherche clinique spécifiques au diagnostic, et ces protocoles sont confidentiels. À moins d'avis contraire mentionné directement dans le texte, les informations scientifiques incluses dans cette analyse descriptive (AD) proviennent de documents concernant la population adulte. Rappelons qu'une AD permet de dresser un portrait comparatif de l'utilisation du médicament dans les CHU, sans toutefois en établir la conformité par rapport à des critères.

La neutropénie et ses complications, dont la neutropénie fébrile (NF) et les infections, demeurent les toxicités parmi les plus importantes, qui forcent la diminution des doses associées aux traitements antinéoplasiques myélosuppressifs¹⁻³. La neutropénie se définit comme une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ ou une valeur inférieure à $1 \times 10^9/L$ avec une diminution prévue à une valeur inférieure ou égale à $0,5 \times 10^9/L$ dans les 48 heures suivantes. La NF quant à elle se définit comme une fièvre supérieure ou égale à $38,3^\circ C$ ou encore supérieure ou égale à $38^\circ C$ pendant plus d'une heure et une valeur des neutrophiles correspondant à celle citée plus haut.

D'après quelques études de cohorte, près de 6 % des patients ayant reçu un premier cycle de chimiothérapie pour une tumeur solide² et entre 13 à 21 % des patients traités pour une tumeur solide métastatique³ ont développé une NF. Le Cancer Care Ontario (CCO) pour sa part cite que 10 à 15 % des patients souffrant d'une tumeur solide et plus de 80 %, d'un cancer hématologique développeront une NF durant un ou plusieurs cycles⁴. Du côté des cancers hématologiques, le risque de neutropénie et de NF varie beaucoup selon la maladie de base. Autant dans le traitement des tumeurs solides qu'hématologiques, le risque de neutropénie et de NF est fonction du protocole de chimiothérapie reçu, de l'histoire de la maladie et de facteurs liés au patient. Malheureusement, aucun outil déterminant les facteurs de risque en pédiatrie, qui souvent divergent de ceux de l'adulte, n'est disponible comparativement aux outils d'évaluation du CCO et du GEOQ (Groupe d'étude en oncologie du Québec) pour ces trois paliers. Les complications neutropéniques nécessitent souvent une évaluation médicale prompte et une amorce de traitement antibiotique rapide (et, dans la plupart des cas, une hospitalisation), car les risques de morbidité et de mortalité sont importantes si ces complications ne sont pas prises en compte rapidement. Les facteurs de croissance granulocytaires sont souvent utilisés dans ces situations, que ce soit pour la prévention ou le traitement des complications neutropéniques.

Au Canada, le filgrastim est indiqué pour⁵ :

1. les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myélosuppressive
2. les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë
3. les patients cancéreux recevant une chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe de moelle osseuse
4. les patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches du sang périphérique, suivi d'un traitement
5. les patients atteints de neutropénie chronique grave
6. les patients infectés par le VIH (afin que la numération des neutrophiles se maintienne entre 2 et $10 \times 10^9/L$)

Au Québec, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) rembourse le filgrastim selon les critères suivants⁶ :

1. pour le traitement des personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive (≥ 40 % de risque de neutropénie fébrile);
2. pour le traitement des personnes qui sont à risque de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie;
3. lors des cycles subséquents de chimiothérapie, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée;
4. lors des cycles subséquents de chimiothérapie à visée curative pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie (numération de neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9/L$) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables;
5. lors de chimiothérapie pour les enfants atteints de tumeur solide;
6. pour le traitement des personnes souffrant d'une aplasie médullaire grave (NAN inférieure à $0,5 \times 10^9/L$) en attente d'un traitement curatif par une greffe de moelle osseuse ou par le sérum anti-thymocytes;
7. pour le traitement des personnes souffrant d'une neutropénie chronique congénitale, héréditaire, idiopathique ou cyclique ayant une numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$;
8. pour le traitement des personnes infectées par le VIH, souffrant d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$);
9. pour stimuler la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une autogreffe;
10. pour le traitement d'appoint lors de leucémie myéloïde aiguë.

Les critères d'utilisation sont sensiblement les mêmes dans les autres provinces canadiennes, notamment la Colombie Britannique et l'Ontario, et cette dernière a publié en 2016⁴ des recommandations qui précisent l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire.

Dans cette analyse, le PGTM s'est attardé principalement à l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire et secondaire ainsi que sur l'approche des cliniciens lors d'une NF. Quelques cas d'utilisation entourant la greffe ont également été analysés.

Concernant la prophylaxie primaire, un groupe de conseillers du CCO ainsi que du ministère de la Santé de l'Ontario a évalué plusieurs indicateurs de qualité, dont les raisons d'hospitalisations à la suite d'une chimiothérapie adjuvante. En 2012, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁷ a publié une liste d'éléments en cinq points, comme des procédures ou traitements, que les patients et les médecins devraient remettre en question en raison de leur usage répandu en pratique clinique malgré l'absence de données probantes suffisantes. L'usage du filgrastim en prophylaxie primaire pour des patients qui sont exposés à un risque inférieur à 20 % de souffrir d'une NF fait partie de ces points. En résumé, tel que l'énoncent le CCO et l'ASCO, l'usage approprié de filgrastim requiert un meilleur encadrement tant en prophylaxie que pour le traitement de la NF.

En sol québécois, le GEOQ héberge sur son site internet un outil d'évaluation destiné à faciliter la prise de décision par le clinicien quant à savoir s'il faut utiliser ou non le filgrastim en prophylaxie primaire⁸. Cet outil de gestion des neutropénies répertorie les taux de neutropénie et de NF qui sont associés aux régimes de chimiothérapie pour différents sites de tumeur. Cet outil comporte également la liste d'autres facteurs à prendre en considération lors de l'évaluation du risque de NF chez un patient. La section analyse et commentaires de ce rapport fera donc fréquemment référence aux recommandations du GEOQ, du CCO ainsi qu'aux lignes directrices américaines pour l'analyse des résultats.

Selon le guide du CCO, l'usage du filgrastim pour une prophylaxie secondaire est recommandé lorsqu'un patient a subi un épisode de NF en l'absence de prophylaxie primaire. Le filgrastim devrait également être

considéré pour les cycles de chimiothérapie subséquents à la suite d'une neutropénie lorsqu'une réduction de dose pourrait compromettre l'efficacité du traitement, le taux de réponse, la survie sans progression (SSP) ou la survie globale (SG). Une réduction de la dose de chimiothérapie peut également être envisagée comme autre option de traitement si le risque de NF associé à la chimiothérapie est faible (moins de 10 %).

Comparativement à la population adulte, il n'y a aucun guide de prise en charge de la NF en pédiatrie pour les cliniciens. Il n'existe pas de guide ou de liste déterminant clairement les facteurs de risque universellement reconnus comme chez l'adulte. La décision d'utiliser le filgrastim est généralement indiquée dans des protocoles qui laissent ou non la latitude au clinicien de prendre une décision au cas par cas en fonction de son évaluation clinique. Tel que le décrivent Sung et coll. dans leur éditorial, plusieurs différences existent entre la population adulte et pédiatrique qui ont un impact sur la façon de traiter cette complication⁹. La prévalence plus élevée des cancers hématologiques en comparaison avec celle des tumeurs solides chez l'adulte ainsi que l'intensité des chimiothérapies à potentiel curatif utilisées n'en sont que deux exemples. Au besoin, certains éléments qui diffèrent entre les deux populations seront traités à la portion analyse et commentaires.

Enfin, depuis décembre 2015, un biosimilaire du filgrastim, le Grastofil^{MD 10}, est disponible sur le marché canadien. Cependant, la formulation est plus ou moins adaptée à la patientèle pédiatrique pour qui les doses utilisées varient selon le poids. Quant aux données de stabilité pour un transfert dans des seringues de polypropylène et polycarbonate, elles sont encore à élucider avec le fabricant. Il est intéressant de noter que le Children Oncology Group (COG) reconnaît l'utilisation des biosimilaires du filgrastim et que la décision d'y avoir recours doit se prendre à l'échelle locale. L'utilisation d'un biosimilaire du filgrastim n'est pas qualifiée de violation de certains protocoles du COG.

Méthodologie et but

Une analyse rétrospective a été réalisée afin de décrire et de comparer l'utilisation du filgrastim dans les CHU du Québec, particulièrement pour le traitement de la NF. Les patients inclus devaient avoir reçu au moins une dose de filgrastim entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015. La collecte de données rétrospective a été effectuée au cours de l'été 2016 à partir des informations trouvées dans les dossiers médicaux des patients.

Résumé des résultats

À la suite d'un échantillonnage mené de façon aléatoire, 175 épisodes de soins ont été étudiés pour 148 patients.

- On a trouvé 98 épisodes de soins où la prescription du filgrastim se situait en dehors du cadre d'une étude clinique mais avait été effectuée selon un plan de traitement identique à celui d'un protocole de recherche mené à son terme et reconnu dans la pratique actuelle. La collecte d'information sur ces épisodes de soins ainsi que sur les épisodes des soins au cours desquels les patients ont reçu le filgrastim dans le cadre d'un protocole de recherche multicentrique actif (16 épisodes de soins), ou local (2 épisodes de soins) se limitait à la dose, à la fréquence d'administration et au nombre de doses totales utilisées.
- Soixante-dix-neuf (79) épisodes de soins de prophylaxie PRIMAIRE (45,1 %) ont été répertoriés :

- Pour tous ces épisodes de soins (n = 79), le degré de myélosuppression de la chimiothérapie a été jugé de modéré à sévère.
 - On a observé l'utilisation de filgrastim dans 28 épisodes de soins pour des patients recevant une chimiothérapie dont le risque de NF était **modéré**.
 - Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire, dix-sept patients ont développé une infection ou une NF.
- Six épisodes de soins (3,4 %) de prophylaxie SECONDAIRE ont été répertoriés :
 - Au cours de cinq de ces épisodes, les patients avaient présenté une neutropénie et une complication neutropénique à un cycle précédent.
 - Malgré l'usage du filgrastim en prophylaxie secondaire, un patient a développé une infection et a dû être hospitalisé pour une NF.
- Quarante-deux épisodes de soins (24 %) ont été répertoriés pour le traitement d'une NF :
 - Dans 21 épisodes de soins (50 %), le filgrastim avait déjà été prescrit en prophylaxie à domicile et lors de 12 épisodes de soins, les patients prenaient déjà le filgrastim lorsqu'ils ont été admis à l'hôpital.
 - Au cours de 30 épisodes de soins, les patients hospitalisés pour une NF ont débuté un traitement au filgrastim après leur admission à l'hôpital.
 - Dans six épisodes, l'utilisation du filgrastim n'était associée à aucun traitement de chimiothérapie.
 - Des facteurs de risque autres que ceux associés à la chimiothérapie reçue, et principalement liés à la maladie, ont été identifiés dans 30 épisodes de soins (71,4 %) sans toutefois les relier aux patients.
 - La NAN était supérieure ou égale à $2 \times 10^9/L$ lors de l'arrêt du filgrastim dans 14 épisodes de soins de traitement de NF (33,3 %).
 - Le nombre moyen de neutrophiles à l'arrêt du filgrastim lors de ces épisodes de soins était de 7,51 (médiane de 4,5).
- Dans 22 épisodes de soins (12,5 %), le filgrastim a été utilisé pour des patients ayant subi une greffe de cellules souches. Dans 15 des 22 épisodes (68,2 %), la NAN à l'arrêt du filgrastim était supérieure ou égale à $2 \times 10^9/L$. La valeur moyenne de la NAN était de 5,59 (médiane de 5).
- Dans sept épisodes de soins (4 %), le filgrastim a été utilisé pour une indication autre que celles officiellement approuvées pour ce médicament.
- Globalement, dans 33 épisodes de soins, les patients (18,8 %) avaient amorcé leur traitement prophylactique à domicile avant d'être admis.
- Globalement, la durée moyenne d'utilisation du filgrastim (doses reçues par épisode de soins, à domicile ou à l'hôpital, toutes indications confondues) s'est établie à 8,6 jours.

Avec les limites que comporte toute analyse rétrospective et à la lumière des résultats obtenus pour cette AD, le PGTM a émis les recommandations suivantes :

Recommandations scientifiques du PGTM

Pour le traitement de la NEUTROPÉNIE FÉBRILE :

- Veiller localement, au moyen d'une RUM (idéalement en mode prospectif) à ce que l'utilisation du filgrastim pour le traitement de la NF soit optimisé selon la mise à jour des critères du CHU. Une attention particulière devrait être portée à la durée du traitement.

Pour la prophylaxie PRIMAIRE :

- Pour les diagnostics les plus fréquents, revoir ou créer des ordonnances préédigées pour aider à la prescription du traitement prophylactique primaire en se basant sur les protocoles d'études pédiatriques, comme ceux du COG. Évaluer la pertinence de commencer à administrer le filgrastim 48 heures après la chimiothérapie.
- Lorsque le protocole de chimiothérapie ne le mentionne pas, établir, de façon continue, le risque de NF (élevé, modéré ou faible) pour tout nouveau protocole en fonction de la littérature scientifique et des caractéristiques des médicaments composant le protocole.

Autres :

- Réévaluer la nécessité de prescrire du filgrastim et encadrer sa prescription pour les indications autres que celles approuvées dans la monographie (p. ex. poursuivre la pratique actuelle consistant à restreindre la prescription du filgrastim ou demander l'avis du département d'hémato-oncologie pédiatrique pour la prescription du filgrastim, demande de nécessité médicale particulière, etc.).
- Maintenir le suivi quotidien de la NAN afin de veiller à une durée de traitement adéquate.
- Uniformiser le choix de la valeur cible de la NAN afin d'harmoniser les pratiques entre les CHU pour déterminer l'arrêt de l'administration du filgrastim.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et objectifs

- Réaliser une AD du filgrastim.
- Les objectifs seront les suivants :
 - Décrire la population pédiatrique ayant reçu le filgrastim dans l'un des quatre centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec offrant des soins à cette population.
 - Décrire les indications pour lesquelles le filgrastim est utilisé pour la patientèle hospitalisée (y compris les patients admis après une visite à l'urgence).
 - Décrire les modalités d'utilisation (indication, posologie, durée (nombre de doses) et efficacité (numération des neutrophiles à l'amorce et à l'arrêt du filgrastim) lorsque le filgrastim est utilisé pour une NF.
 - Déterminer les modalités de prescription (types d'ordonnances et degré d'encadrement)
 - Parmi la patientèle recevant une prophylaxie primaire ou secondaire au filgrastim, déterminer le nombre de patients présentant un facteur de risque de neutropénie qui vient s'ajouter aux risques liés à la chimiothérapie.
 - Déterminer le pourcentage d'utilisation du filgrastim pour le traitement d'une NF.
 - Parmi la patientèle traitée pour une NF, déterminer le nombre d'épisodes de soins où les patients présentaient un ou des facteurs de risque de mauvais pronostic associés à la NF.
 - Parmi la patientèle traitée pour une NF, déterminer le nombre de patients qui recevaient un traitement prophylactique (filgrastim soit en prophylaxie primaire ou secondaire, antibiotique, antiviral ou antifongique).
 - Déterminer le nombre de décès parmi les patients traités pour une NF.
 - Déterminer le nombre de patients pour qui on a pu procéder à une mobilisation de cellules souches adéquate suivie d'une greffe.
 - Déterminer le nombre de décès parmi les patients ayant subi une greffe.

1.2 Méthodologie

Se reporter au protocole sur le site du PGTM à l'adresse suivante : <http://www.pgtm.qc.ca>.

Population et échantillonnage

Inclusions

- Tout patient de moins de 18 ans admis entre le **1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015**
- Admission à l'urgence ou à une unité de soins
- Tout patient ayant reçu au moins une dose de filgrastim
-

Méthode d'identification des patients

- À l'aide du code diagnostic MedÉcho attribué par les archivistes au moment de l'admission, identifier tous les patients admis pour une NF (code D70.0 [diagnostic primaire et secondaire]) entre le **1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015** (inclusivement).

- À l'aide du système informatique de la pharmacie, identifier tous les patients ayant reçu un facteur de croissance des granulocytes (GCSF) lors d'une hospitalisation entre le **1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015** (inclusivement) :
 - Nouvelles ordonnances et renouvellements (en cours de traitement)

Parmi les patients admis pour une NF, repérer tous les patients ayant reçu le filgrastim :

- Inclure au maximum 50 dossiers pédiatriques par CHU admis pour une NF et traités avec du filgrastim.

Parmi les autres dossiers, inclure au maximum 50 dossiers pédiatriques par CHU :

Échantillonnage

Lorsque plus de 50 patients par situation avaient été identifiés, un échantillonnage devait permettre de ne garder que 50 d'entre eux par indication. Tous les épisodes de soins reçus par un patient devaient être examinés.

Collecte de données

La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations trouvées dans les dossiers pharmacologiques et médicaux. Les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, infirmières), les résultats informatisés des tests de laboratoire ont été consultés pour le recueil d'information. Un formulaire papier a été utilisé pour la collecte de données. La saisie des données a été effectuée par chaque CHU dans la base de données Access.

Des étudiants en pharmacie ont réalisé la collecte de données sous la supervision de l'un des pharmaciens coordonnateurs de chaque CHU. Chaque coordonnateur devait veiller à la qualité des données fournies par les étudiants en révisant un nombre approprié de dossiers.

Analyse

L'analyse des informations saisies par chacun des CHU et agglomérées dans la base de données Access a fourni les résultats présentés dans ce rapport.

L'analyse de ces résultats s'appuie sur les dernières recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), du Cancer Care Ontario (CCO), de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹², du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹³, du Children's Oncology Group (COG)¹⁴, de l'outil d'évaluation du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) et des critères de remboursement de la RAMQ, que ce soit en prophylaxie primaire ou secondaire, pour le traitement de la NF, afin de favoriser la mobilisation de cellules souches et la reprise de la fonction hématologique à la suite d'une greffe ou pour une autre indication.

Confidentialité

Les informations de chacun des CHU ont été anonymisées et transmises au centre responsable de l'analyse (se référer au protocole).

Le rapport de cette étude, rendu public, ne contient que les données agglomérées des quatre CHU. Chaque établissement a reçu un rapport individuel contenant ses données accompagnées des résultats globaux.

SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

Les investigateurs ont répertorié 175 épisodes de soins administrés à 148 patients pédiatriques qui ont reçu au moins une dose de filgrastim au cours d'une hospitalisation ou à l'urgence durant la période de collecte de données.

Le tableau 1 présente les caractéristiques générales des patients. La proportion de garçons dans la population étudiée s'est établie à 60,8 % contre 39,2 % de filles. L'âge moyen était de 8 ans. La durée moyenne de séjour hospitalier du patient s'est établie à 21 jours environ. Sept patients pédiatriques (4,7 % de la population) sont décédés au cours de la période de collecte. Ces décès n'étaient pas nécessairement liés à l'indication pour laquelle le filgrastim avait été utilisé.

Tableau 1. *Caractéristiques générales des patients ayant reçu le filgrastim*

	PATIENS PÉDIATRIQUES (N) PGTM (N = 148)
Nombre d'épisodes de soins*	175 *
Fille (%)	58 (39,2 %)
Garçon (%)	90 (60,8%)
Âge	moyenne: 7,95 ans (médiane 7,65 ans) écart : nouveau-né à 17,6 ans
Poids	moyenne : 31,25 kg
Durée de séjour par épisode de soins	moyenne : 21,6 jours (médiane : 8 jours)

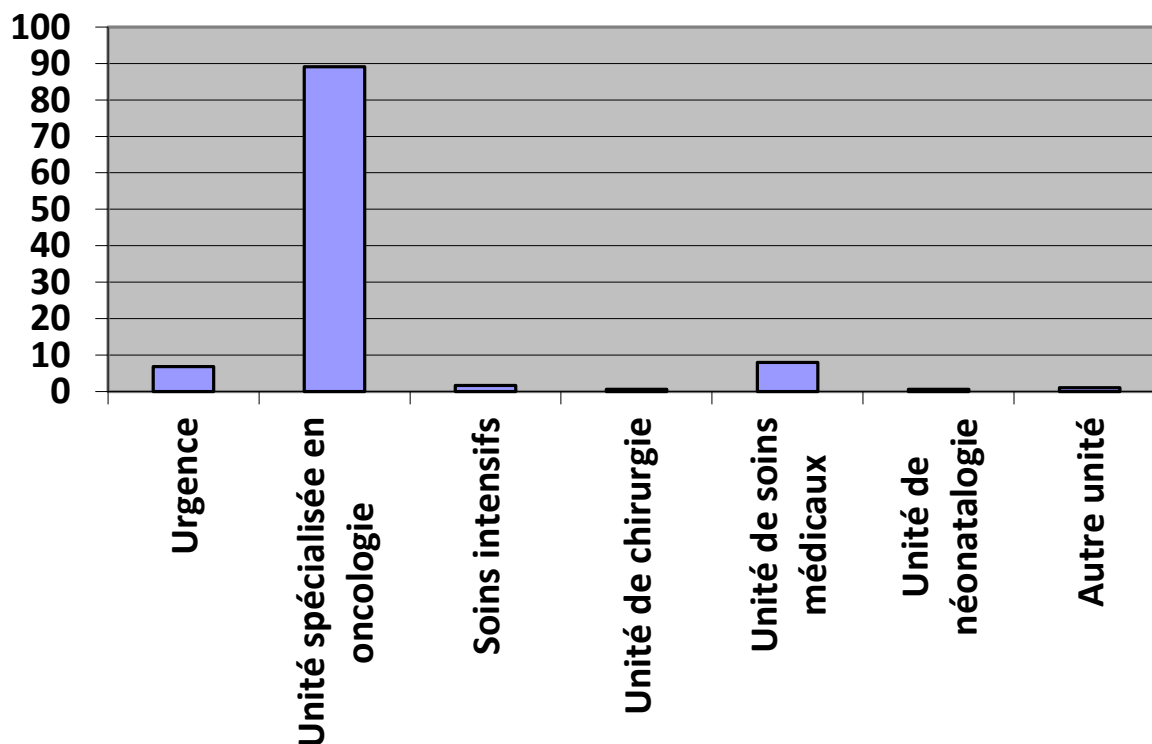
*Vingt-trois (23) patients ont eu deux épisodes de soins et deux patients ont eu trois épisodes de soins durant la période de collecte de données.

Le tableau 2 présente la répartition des raisons d'admission des patients ayant reçu du filgrastim durant un épisode de soins. Une proportion de 30,3 % des épisodes concernait des complications de nature infectieuse (avec ou sans neutropénie). Il est à noter que les épisodes de soins des patients qui ont souffert de diarrhée ont été classés parmi les complications non infectieuses, bien que dans certains de ces épisodes la culture s'était révélée positive. La disponibilité de ces cultures n'a pas été décrite. Dans moins de 20 % des épisodes de soins (33/175, [18,9 %]), les patients étaient en cours de traitement au filgrastim pour une prophylaxie primaire ou secondaire au moment de leur admission.

Tableau 2. Répartition des raisons d'admission

RAISON D'ADMISSION	ÉPISODES DE SOINS (N) (%) PGTM (N = 175)
Complication de nature infectieuse	53 (30,3 %)
Administration de chimiothérapie	86 (49,1 %)
Mobilisation de cellules souches / greffe de moelle / suivi de greffe	28 (16 %)
Complication non infectieuse (diminution de l'état général / subocclusion / diarrhée / thrombose veineuse profonde, etc.)	6 (3,4 %)
Autres (ex. : admission de nature chirurgicale)	2 (1,1 %)

Figure 1 : Répartition des unités de soins dans lesquelles les patients ont reçu au moins une dose de filgrastim lors de chaque épisode de soins (N = 175) (%)



La somme des pourcentages est plus élevée que 100 % car, durant un même épisode de soins, les patients pouvaient avoir reçu des doses dans plusieurs unités.

Peu importe la raison initiale de leur consultation à l'urgence ou le diagnostic d'admission, que ce soit pour une complication de nature infectieuse ou non, pour une administration de chimiothérapie (avec ou sans investigation préalable), pour une greffe ou autre, les patients ont été traités majoritairement sur une unité spécialisée en oncologie (89,1 % des épisodes de soins) ou à l'urgence (6,9 % des épisodes de soins).

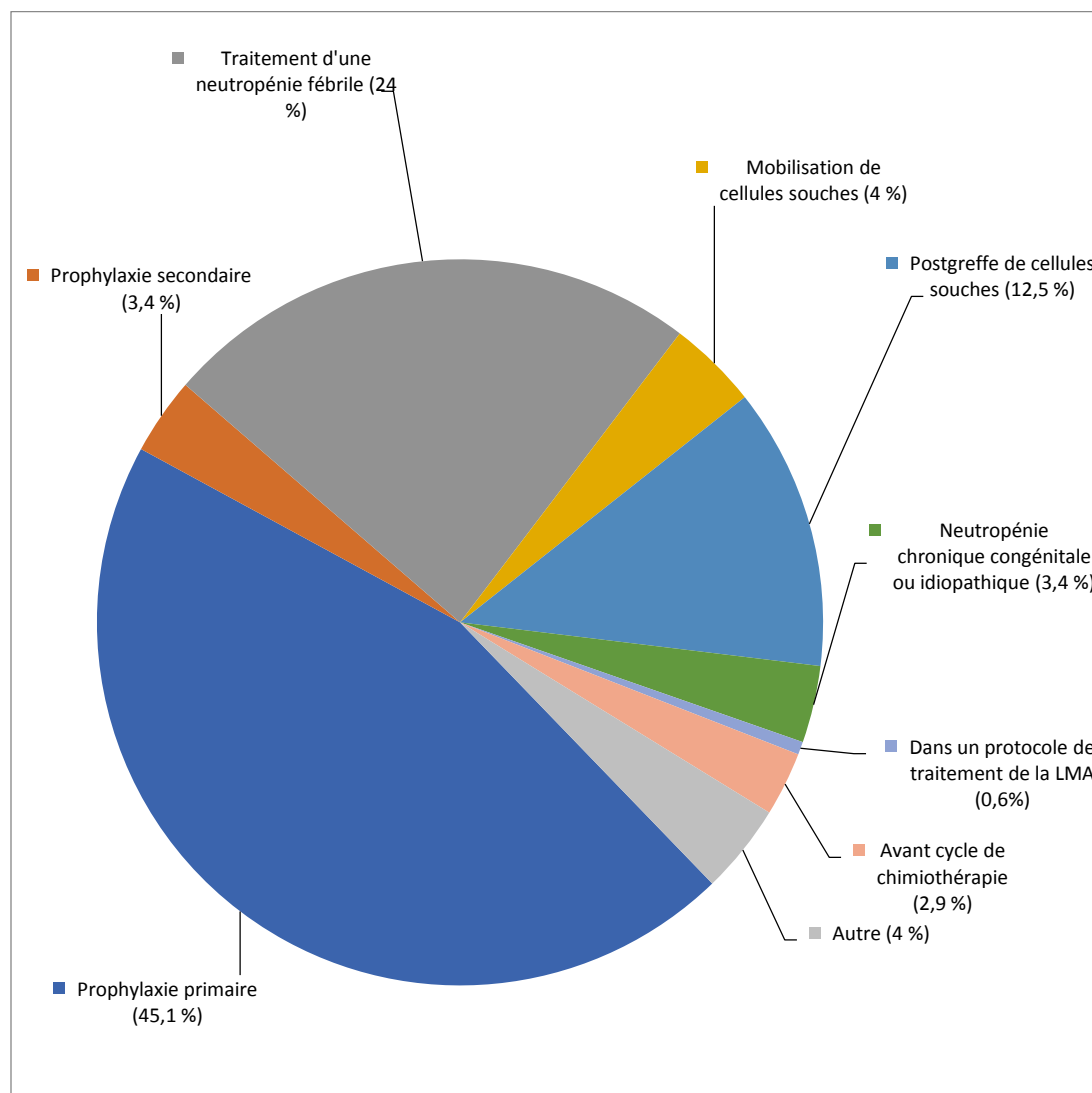
Dans 12 épisodes de soins seulement (6,9 %), les patients ont reçu une dose à l'urgence. La plupart d'entre eux ont donc rapidement été transférés à l'unité de soins. Lors de la quasi-totalité des épisodes de soins (174/175), les patients ont dû être ou étaient déjà hospitalisés au moment de recevoir leurs doses de filgrastim.

La date de la dernière chimiothérapie de 84 épisodes de soins (48 %) a été répertoriée. Le délai moyen entre le dernier cycle de chimiothérapie et l'admission d'un patient se chiffrait à 6,23 jours (délai médian de cinq jours). Les patients qui se sont présentés à l'hôpital sans avoir reçu de chimiothérapie au cours des 28 jours précédant leur admission ne sont pas inclus dans ce résultat, car le lien de cause à effet entre la chimiothérapie reçue, l'utilisation ou non de filgrastim et l'hospitalisation était plus difficile à établir.

SECTION 3. RÉSULTATS : INDICATIONS DU FILGRASTIM

La figure 2 présente les indications pour lesquelles le filgrastim a été prescrit et le tableau 3, les modalités de prescription.

Figure 2. Répartition des indications du filgrastim en pourcentage d'épisodes de soins (N = 175)



L'indication principale justifiant l'utilisation du filgrastim dans 85 épisodes de soins (48,6 %) concernait la prophylaxie, primaire ou secondaire, suivie du traitement d'une NF dans 42 épisodes (24 %) (figure 2). Pour les besoins de la collecte, le traitement prophylactique au filgrastim amorcé en externe ou déjà prévu à la suite d'une chimiothérapie était inclus dans le résultat. Cependant, l'indication a été modifiée pour « traitement d'une NF » pour les patients qui recevaient du filgrastim en prophylaxie avant leur admission, mais cette prescription a été modifiée à l'urgence ou à l'admission (augmentation du nombre de doses ou de la teneur prévue) en raison d'une NF. L'utilisation du filgrastim en cours d'épisode de soins pour les indications reconnues par la RAMQ (mobilisation des cellules souches en vue d'une greffe, postgreffe, neutropénie chronique congénitale et traitement d'appoint d'une leucémie myéloïde aigüe [LMA]) oscillait entre 0,6 % et 12,5 % des épisodes de soins.

Dans sept épisodes de soins (4 %), le filgrastim a été utilisé pour une indication autre que celles approuvées pour ce médicament, soit, par exemple, pour le traitement d'une neutropénie afébrile, secondaire à un médicament ou une bicytopénie d'origine inconnue.

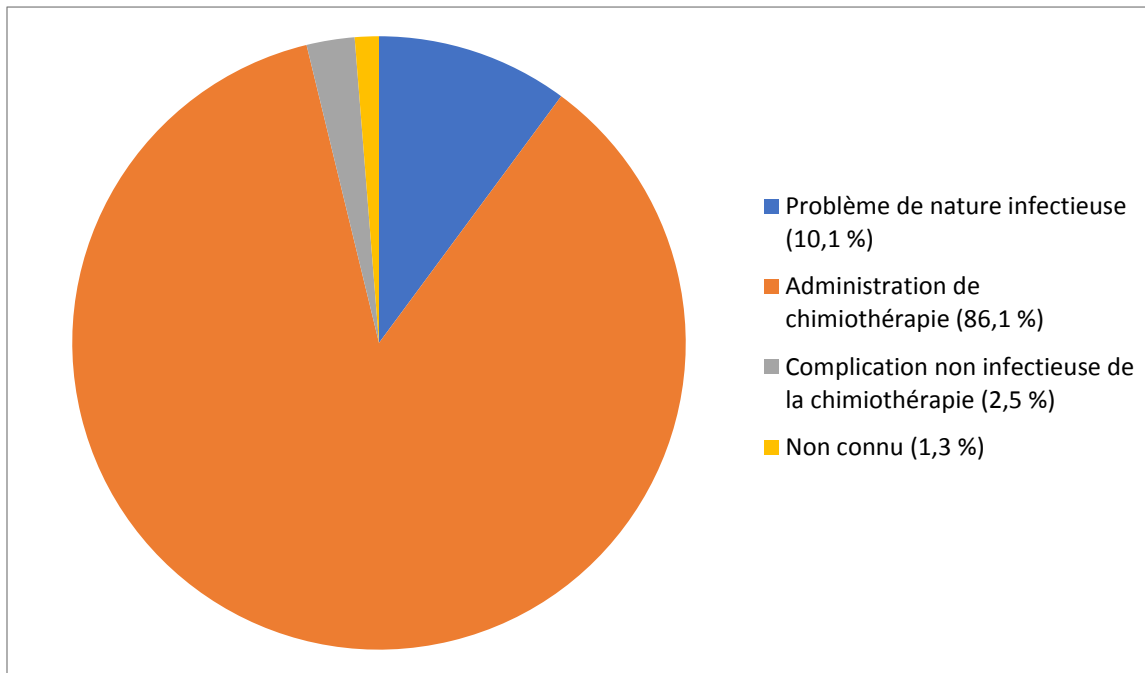
3.1 Utilisation du filgrastim en prophylaxie d'une neutropénie

3.1.1 Prophylaxie primaire

Dans la grande majorité des épisodes de soins, la prescription du filgrastim en prophylaxie primaire avait lieu dans le cadre d'une étude clinique ou à l'extérieur du cadre d'une étude clinique, mais selon un plan de traitement identique à celui d'un protocole de recherche mené à son terme et reconnu dans la pratique actuelle. Dans ces épisodes, l'utilisation d'une antibioprofylaxie, d'un antifongique et d'un antiviral était également encadrée par ces mêmes protocoles.

Pour 79 épisodes de soins (45,1 % de la population globale), deux raisons d'admission ont été identifiées : premièrement, les patients admis pour recevoir un traitement de chimiothérapie et qui ont quitté l'hôpital après avoir reçu quelques doses de filgrastim et deuxièmement, les patients ayant reçu leur traitement de chimiothérapie en clinique externe, qui ont été admis quelques jours après leur traitement. La grande majorité des épisodes correspondent à la première raison d'admission, soit 68 (86,1 %). La deuxième raison d'admission regroupait des causes de nature infectieuse dans huit épisodes de soins (10,1 %) et une complication non infectieuse de la chimiothérapie dans deux épisodes (2,5 %). Dans un épisode de soins, la raison de l'admission était inconnue.

Figure 3 : Raisons d'admission des patients ayant reçu le filgrastim en prophylaxie PRIMAIRE (en pourcentage d'épisodes de soins) (n = 79)



En l'absence de critères bien définis et officiellement reconnus déterminant le risque de NF selon la chimiothérapie donnée, le PGTM a tenté d'explorer la description de l'estimation du risque, selon les indications pour lesquelles le filgrastim a été prescrit en prophylaxie primaire et la chimiothérapie reçue. L'estimation s'est basée sur les risques reconnus liés aux chimiothérapies utilisées pour l'adulte. La présence du filgrastim au protocole en tant qu'élément à utiliser d'emblée ou la mention que le filgrastim peut être optionnel selon la situation clinique ont aussi été considérées. Il est à noter que certains cycles du traitement nécessitent du filgrastim tandis que d'autres, pour le même protocole, ne requièrent pas de filgrastim, et ceci nuit à l'estimation, qui n'a pu être décrite avec précision.

Tableau 3 : Utilisation du filgrastim pour chaque indication de cancer (n = 79)

Indication	Nombre (n)	Estimation du facteur de risque
Tumeur solide		
Neuroblastome	15	Élevé
Médulloblastome	14	Élevé
Sarcome d'Ewing	11	Élevé
Rhabdomyosarcome	5	Élevé
Hépatoblastome	3	Modéré
Ostéosarcome	2	Modéré
Tumeur de Wilm's	2	Élevé
Rétinoblastome	1	Élevé
Carcinome	1	Modéré
Cancer hématologique		
Lymphome hodgkinien	13	Modéré
Lymphome non-hodgkinien	9	Modéré
Leucémie	3	Élevé

Lors de 51 des 79 épisodes de soins, les patients ont reçu un protocole de chimiothérapie considéré comme étant associé à un risque élevé de NF (risque supérieur ou égal à 20 %) soit 48 (60,8 %) pour le traitement d'une tumeur solide et trois (3,8 %) pour le traitement d'un cancer hématologique. Le COG estime qu'il est raisonnable d'utiliser le filgrastim en prophylaxie primaire pour les patients exposés à un risque élevé de NF. Toujours selon le COG, son usage est aussi possible lorsqu'une infection fongique ou un sepsis bactérien est suspecté ou documenté¹⁴.

De plus, dans six épisodes de soins (7,6 %), les patients présentaient un risque considéré comme modéré (10 à 20 %) de développer une NF à la suite du traitement d'une tumeur solide, et 22 (27,8 %) à la suite du traitement d'un cancer hématologique.

La grande majorité des patients ont reçu le filgrastim sur une unité de soins spécialisée en oncologie (72 épisodes de soins [91,1 %]).

Dans 57 épisodes de soins (72,2 %), le filgrastim a été poursuivi après le congé de l'hôpital et dans 13 épisodes de soins (16,5 %), l'administration de filgrastim avait été amorcée à domicile avant que le patient ne se présente à l'hôpital.

Tableau 4 : Nombre de doses de filgrastim reçues en prophylaxie PRIMAIRE

	À l'hôpital	En externe	Total
Moyenne	4,52	5,65	10,01
Médiane	1	6	9

Au cours ou à la suite des 79 épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim en prophylaxie primaire à l'hôpital, une infection s'est développée ou une hospitalisation pour une NF a été nécessaire dans 17 épisodes (21,5 %).

3.1.2 Prophylaxie secondaire

Selon la figure 2 (à la page 14), le filgrastim a été utilisé en prophylaxie secondaire dans six (3,4 %) épisodes de soins, dont trois pour des patients présentant une tumeur solide (un sarcome et deux tumeurs du système nerveux central) et trois pour des patients avec un cancer hématologique (deux leucémies et un lymphome). Les raisons justifiant la prophylaxie secondaire étaient l'apparition d'une complication neutropénique (infection) (83,3 % des épisodes) et une neutropénie (83,3 %) à la suite d'un cycle antérieur de chimiothérapie. Malgré l'usage du filgrastim en prophylaxie secondaire pour ces six patients, l'un d'eux a dû être hospitalisé pour une NF.

3.2 Utilisation du filgrastim pour le traitement de la neutropénie fébrile

Les types de cancers des patients ayant reçu le filgrastim pour traiter la NF sont décrits au tableau 5. Il est à noter que les données disponibles ne permettent pas de connaître l'incidence de la NF dans la population de patients recevant de la chimiothérapie pour une maladie métastatique ou non, ni de savoir si la NF est apparue à la suite du premier cycle de chimiothérapie ou d'un cycle subséquent.

Tableau 5. Répartition des types de cancers chez les patients ayant reçu le filgrastim pour traiter une NF

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION TYPE DE CANCER	ÉPISODES DE SOINS (n) (%) PGTM (n = 42)
Tumeur solide	24 (57,1 %)
Cancer hématologique	12 (28,6 %)
Autre (NF non associée à un traitement de chimiothérapie)	6 (14,3 %)

Tableau 6. Nombre d'épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim et une prophylaxie antibiotique, antivirale ou antifongique avant l'hospitalisation

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION TRAITEMENT REÇU	ÉPISODES DE SOINS (n) (%) PGTM (n = 42)
Épisodes de soins au cours desquels les patients recevaient ou ont reçu du filgrastim en prophylaxie avant d'être hospitalisés pour une NF	21 (50 %)
Épisodes de soins au cours desquels les patients recevaient un antibiotique* en prophylaxie avant d'être traités pour une NF	29 (69 %)
Épisodes de soins au cours desquels les patients recevaient un antiviral** en prophylaxie avant d'être traités pour une NF	1 (2,4 %)
Épisodes de soins au cours desquels les patients recevaient un antifongique*** en prophylaxie avant d'être traités pour une NF	2 (7,1 %)

* Triméthoprim / sulfaméthoxazole; pentamidine

**Valacyclovir

***Fluconazole; voriconazole

Dans 50 % des épisodes de soins, les patients avaient reçu du filgrastim en prophylaxie (9 épisodes de soins [21,4 %]) ou étaient en cours de traitement (12 épisodes de soins [28,6 %]) au moment d'être hospitalisés pour une NF.

L'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires n'est généralement pas indiquée lorsque la neutropénie est installée, sauf si on prévoit une neutropénie qui persistera plus de 48 à 72 heures et que le patient présente des complications infectieuses significatives, telles qu'une infection fongique invasive, une pneumonie ou une infection progressive¹³. Il est intéressant de constater que, dans 30 épisodes de soins, les patients ont entrepris un traitement au filgrastim après leur admission à l'hôpital pour une NF.

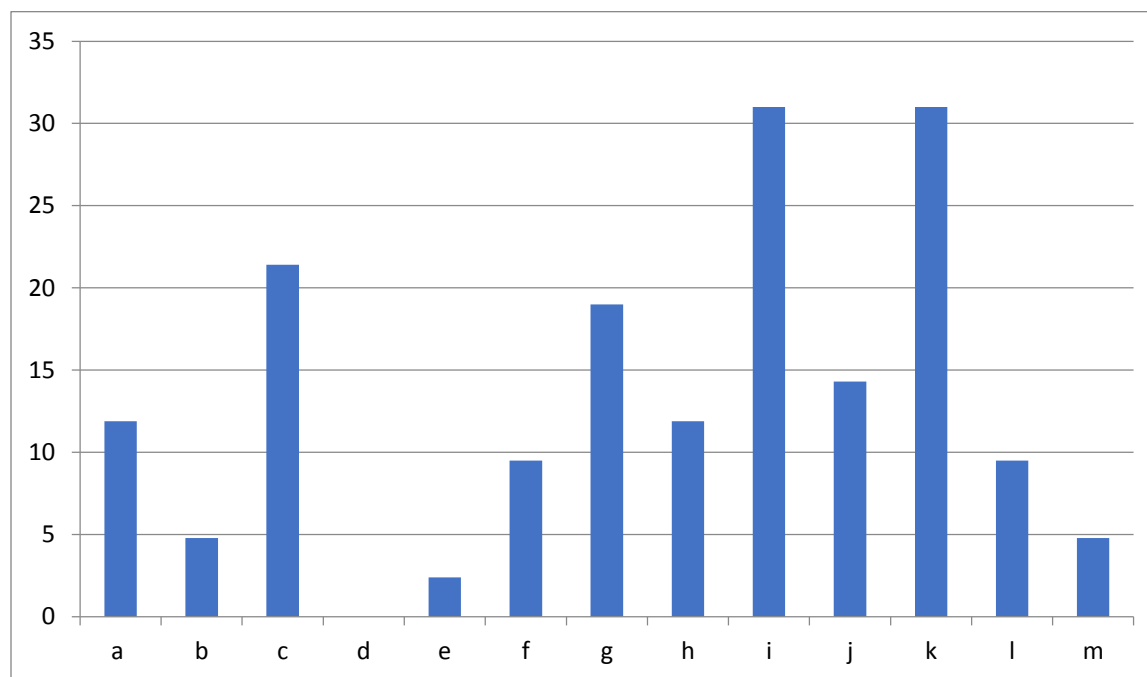
Dans 29 des épisodes de soins, les patients recevaient une prophylaxie antibiotique, alors que dans un épisode de soins le patient recevait en outre une prophylaxie antivirale et dans deux épisodes de soins, les patients recevaient également une prophylaxie antifongique au moment d'être hospitalisé pour une NF. (Ces prophylaxies ne s'excluent pas mutuellement, un patient ayant pu recevoir une prophylaxie antibiotique, antivirale et antifongique au cours du même épisode de soins.)

Le tableau 7 et la figure 4 présentent les facteurs de risque qui ont été repérés comme ayant pu inciter le clinicien à recourir au filgrastim dans le contexte d'une NF. Au moins un facteur de risque était présent dans 30 épisodes de soins (71,4 %).

Tableau 7. Nombre de facteurs de risque de mauvais pronostic par épisode de soins.

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION FACTEURS DE RISQUE	ÉPISODES DE SOINS (n) (%) PGTM (n = 42)
Patients présentant au moins 1 facteur de risque d'une NF	30 (71,4 %)
Patients présentant 1 facteur de risque d'une NF	10 (23,8 %)
Patients présentant 2 facteurs de risque d'une NF	8 (19 %)
Patients présentant 3 facteurs de risque d'une NF	6 (14,3 %)
Patients présentant au moins 4 facteurs de risque d'une NF	6 (14,3 %)

Figure 4. Pourcentage d'épisodes de soins comportant des facteurs de risque de mauvais pronostic dans la population traitée pour une NF (n =42)



- a. une neutropénie dont on s'attend à ce qu'elle se prolonge (plus de 10 jours selon l'ASCO et le NCCN) et profonde (valeur des neutrophiles inférieure à $0,1 \times 10^9/L$)
- b. patient de moins d'un an
- c. épisode antérieur de NF
- d. maladie du greffon contre l'hôte
- e. MPOC (emphysème, bronchite chronique, besoin d'oxygène ou corticostéroïdes ou bronchodilatateurs, diminution du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) ou *forced expiratory volume in one second* (FEV1))
- f. patient immunosupprimé (ex. : corticothérapie prolongée)
- g. cancer hématologique primaire non contrôlé
- h. déshydratation nécessitant une hydratation par voie intraveineuse
- i. altération des « barrières » par irradiation, présence de cathéter ou mucosite
- j. instabilité hémodynamique ou défaillance « multiviscérale » ou choc septique
- k. infection bactérienne ou virale sévère
- l. infection fongique invasive
- m. le patient était hospitalisé au moment du développement de la fièvre

Sans être en mesure de déterminer si le fait d'utiliser le filgrastim pour traiter la NF a eu un effet sur la réduction de la durée du séjour hospitalier et de la prise de l'antibiothérapie, les investigateurs ont constaté que le filgrastim, dont l'utilisation médiane a été de 4,5 jours, a contribué à la récupération de la numération des neutrophiles.

Tableau 8. Efficacité du filgrastim pour les patients traités pour une NF

	NUMÉRATION DES NEUTROPHILES (N) (%)		
	PGTM (n = 42)		
	À l'amorce du traitement*	À l'arrêt du traitement**	Au congé de l'hôpital***
Inférieure à 0,5 x 10 ⁹ /L	33 (78,6 %)	6 (14,3 %)	7 (16,7 %)
Entre 0,5 et 0,9 x 10 ⁹ /L	4 (9,5 %)	9 (21,4 %)	10 (23,8 %)
Entre 1 et 1,4 x 10 ⁹ /L	1 (2,4 %)	3 (7,1 %)	3 (7,1 %)
Entre 1,5 et 1,9 x 10 ⁹ /L	-	3 (7,1 %)	3 (7,1 %)
Supérieure ou égale à 2 x 10 ⁹ /L	-	14**** (33,3 %)	15 (35,7 %)
Durée moyenne de traitement avec le filgrastim (médiane)	Moyenne: 5,69 jours (4,5 jours)		
Durée moyenne de l'hospitalisation (médiane)	Moyenne: 25,93 jours (7,5 jours)		
Nombre de décès par NF (%)	1		

* : Pour 4 patients, l'information concernant la numération avant le traitement n'était pas disponible

** : Pour 7 patients, l'information concernant la numération à l'arrêt du traitement n'était pas disponible

*** : Pour 4 patients, l'information concernant la numération au congé n'était pas disponible

**** : La valeur moyenne des neutrophiles des 14 patients qui avaient une numération des neutrophiles supérieure ou égale à 2 x 10⁹/L à l'arrêt du filgrastim était de 7,51 (médiane de 4,5).

Le guide de traitement de l'ASCO recommande de poursuivre l'administration du filgrastim jusqu'à ce que le NAN soit d'au moins 2 à 3 x 10⁹/L¹¹ alors que la monographie du produit conseille d'arrêter le traitement si la NAN dépasse 10 x 10⁹/L après l'atteinte du nadir. Son utilisation doit s'étaler sur une période maximale de deux semaines. Dans la population à l'étude, 14 patients (33,3 %) ont cessé de recevoir le filgrastim alors que la valeur de la NAN était supérieure à 2. Normalement, le pharmacien effectue quotidiennement le suivi de la NAN avant l'administration de la dose. Il consulte le médecin, car tout dépend souvent du jugement clinique du médecin et de l'état général du patient. Six patients ont reçu une dose de filgrastim alors que la valeur de la NAN était supérieure à 1,9 x 10⁹/L. Quatre patients ont reçu une dose de filgrastim alors que la valeur de la NAN était supérieure à 2,9 et finalement une dose de filgrastim a été administrée à un patient dont la NAN était supérieure à 4,9. Dans trois épisodes de soins, la dose de filgrastim avait été préparée mais n'a pas été administrée.

Tableau 9. Nombre d'épisodes de soins au cours desquels des doses de filgrastim potentiellement non nécessaires ont été administrées pour la récupération des neutrophiles alors que la valeur de la NAN était supérieure à une certaine valeur.

Valeur des neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	Supérieure ou égale		
	2	3	5
Nombre d'épisodes de soins	6	4	1
Nombres de doses filgrastim	6	4	1

3.3 Administration du filgrastim en vue d'une mobilisation de cellules souches

L'utilisation du filgrastim est fréquente dans un contexte de greffe de cellules souches, soit pour la mobilisation de cellules souches, soit comme traitement de soutien après la greffe (voir section 3.4). Dans cette AD, très peu de patients (N = 7) ont été répertoriés pour avoir reçu du filgrastim pour la mobilisation de cellules souches (tableau 10).

Tableau 10. Efficacité du traitement au filgrastim pour la mobilisation de cellules souches

	PATIENTS (n) (%) PGTM (n = 7)
Patients ayant nécessité une seule mobilisation	7 (100 %)
Patients dont on ignore l'issue de la mobilisation (%)	1 (14,3 %)
Patients ayant bénéficié d'une greffe (%)	6 (85,7 %)

Tableau 11. Nombre moyen de doses de filgrastim reçues lors de la mobilisation de cellules souches (n = 7)

Nombre moyen (médian) de doses reçues durant l'hospitalisation	Nombre moyen (médian) de doses prescrites / reçues en externe	Nombre total moyen (médian) de doses prescrites / reçues par épisode de soins
3,29 (médiane = 3)	0,71 (médiane = 0)	4 (médiane = 3)

Le délai moyen entre la première dose de filgrastim donnée à l'hôpital et la greffe s'est établi à 88,8 jours (médiane = 109 jours).

3.4 Utilisation du filgrastim comme traitement de soutien après une greffe de cellules souches

Dans vingt-deux épisodes de soins (12,5 %), le filgrastim a servi de traitement de soutien après une greffe de cellules souches. Les figures 5 et 6 présentent les indications et le type des greffes. Les indications « autres » regroupent une dépranocytose, une mitochondriopathie, une granulomatose septique chronique, un syndrome de Kostman et un déficit immunitaire commun variable.

Figure 5. Répartition des indications de greffe de cellules souches (n= 22)

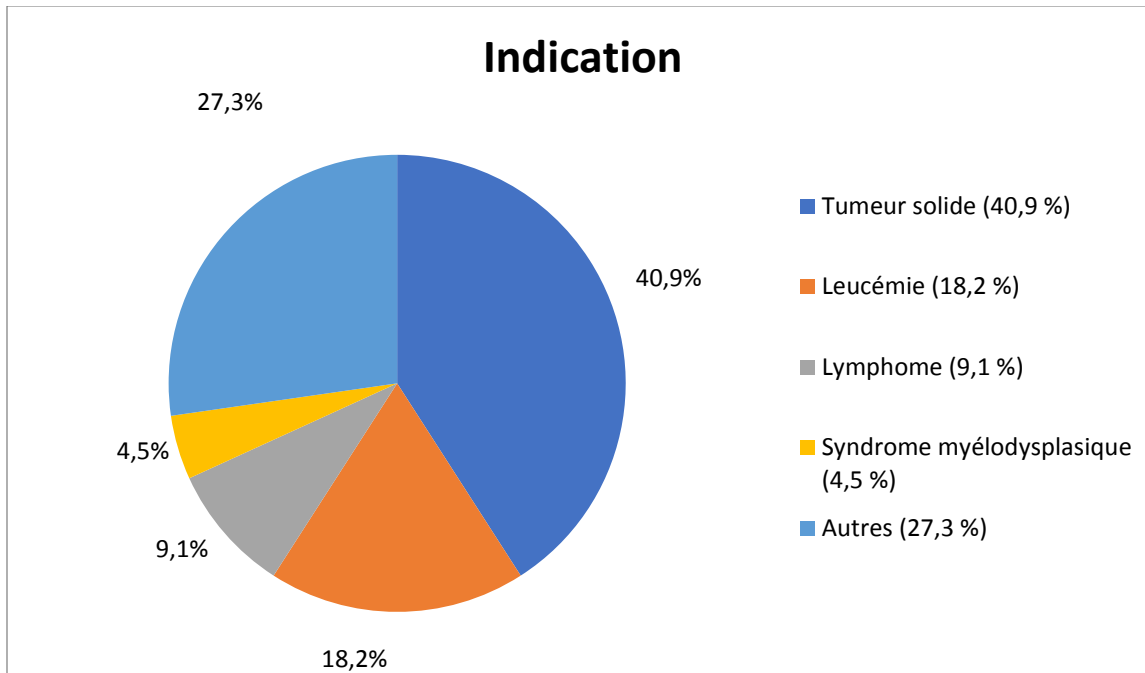


Figure 6. Répartition des types de greffe (n= 22)

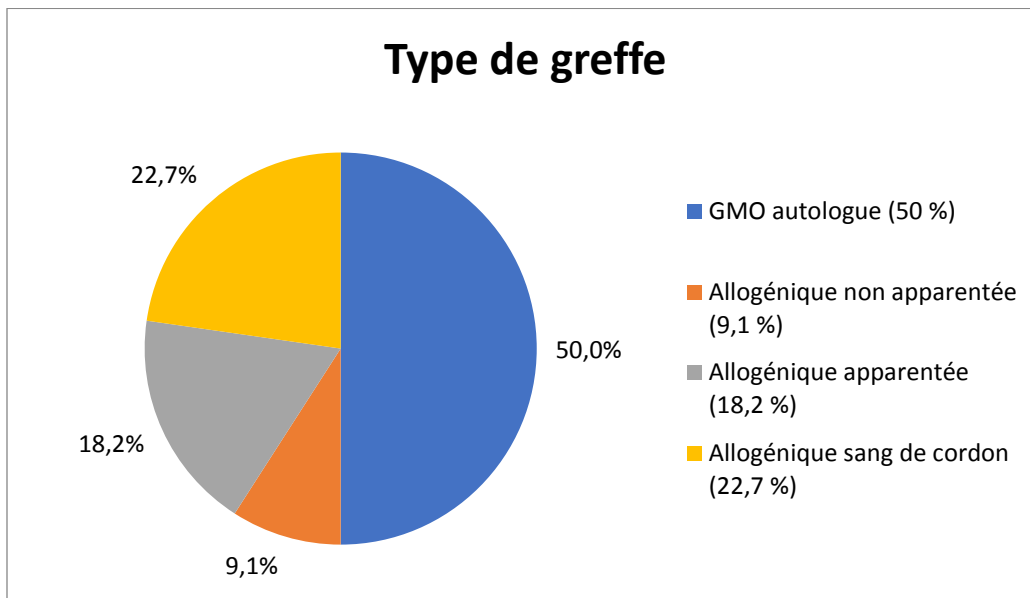


Tableau 12. Numération des neutrophiles à la suite d'une greffe de cellules souches (n= 22)

	NUMÉRATION DES NEUTROPHILES ÉPISODES DE SOINS (n) (%) PGTM (n= 22)		
	À l'amorce du traitement	À l'arrêt du traitement*	Au congé de l'hôpital
Inférieure à 0,5 x 10⁹/L	9 (40,9 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
Entre 0,5 et 0,9 x 10⁹/L	4 (18,2 %)	1 (4,5 %)	3 (13,6 %)
Entre 1,0 et 1,4 x 10⁹/L	1 (4,5 %)	-	2 (9,1 %)
Entre 1,5 et 1,9 x 10⁹/L	2 (9,1 %)	1 (4,5 %)	2 (9,1 %)
Supérieure ou égale à 2 x 10⁹/L	6 (27,3 %)	15 (68,2 %)**	12 (54,5 %)
Nombre d'épisodes de soins où le patient a présenté une NF après une greffe (%)	11 (50 %)		
Durée moyenne de traitement avec le filgrastim (médiane)	13,86 jours (12 jours)		
Durée moyenne du séjour hospitalier (médiane)	45,36 jours (39 jours)		
Nombre de décès par NF (%)	1 (4,5 %)		

* Dans trois épisodes de soins, la numération des neutrophiles à l'arrêt du traitement au filgrastim n'était pas disponible au dossier

** La valeur moyenne des neutrophiles des 15 épisodes de soins avec une numération des neutrophiles supérieure ou égale à 2 x 10⁹/L à l'arrêt du filgrastim était de 5,6 (médiane de 5).

Le filgrastim a été cessé dans 15 épisodes de soins (68,2 %) alors que la valeur de la NAN était supérieure ou égale à 2 x 10⁹/L. Tel que nous l'avons mentionné plus haut, le pharmacien fait généralement chaque jour le suivi de la NAN avant de préparer la dose ou de cesser le traitement. Le nombre de doses données, alors que la valeur de la NAN était supérieure à 2, 3 ou 10 x 10⁹/L n'a pas été analysé. Chaque centre hospitalier détermine sa propre valeur de la NAN pour permettre l'arrêt du filgrastim. Afin de pouvoir exécuter des greffes de cellules souches, les centres hospitaliers doivent être accrédités par le FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy)¹⁵ qui vérifie qu'un critère est établi pour la valeur du NAN, mais sans recommander de valeur uniforme à tous les centres.

SECTION 4. RÉSULTATS : MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Tableau 13. Répartition des modalités de prescription du filgrastim

MODALITÉS DE PRESCRIPTION	ÉPISODES DE SOINS (N) (%) PGTM (N = 175)
Ordonnance préédigée	
Dans le cadre d'un protocole de recherche local (étude dans un seul centre hospitalier) ou multicentrique.	18 (10,3 %)
À l'extérieur du cadre d'une étude clinique mais selon un protocole reconnu ou selon un protocole de traitement autorisé dans l'établissement	106 (60,6 %)
Ordonnance manuscrite	51 (29,1 %)

La modalité de prescription du filgrastim fait référence au type d'ordonnances, (feuille d'ordonnance préédigée ou ordonnance manuscrite) et au degré d'encadrement. Dans le cas d'une ordonnance préédigée, la prescription pouvait avoir été faite soit dans le cadre d'une étude clinique multicentrique (16 épisodes de soins [9,1 %]), soit dans le cadre d'un protocole de recherche local (deux épisodes de soins [1,1 %]), soit à l'extérieur du cadre d'une étude clinique, mais selon un plan de traitement identique à celui d'un protocole de recherche qui est terminé et reconnu dans la pratique actuelle (98 épisodes de soins [56 %]) soit dans le cadre d'un protocole de traitement autorisé dans l'établissement selon des critères ou règles d'utilisation approuvés localement (huit épisodes de soins [4,6 %]). Les ordonnances manuscrites (51 épisodes de soins [29,1 %]) correspondent aux ordonnances prescrites à l'urgence ou à l'unité de soins pour continuer une prophylaxie déjà initiée en externe pour des patients hospitalisés pour des complications dues à une chimiothérapie.

SECTION 5. RÉSULTATS : POSOLOGIE

Les tableaux suivants détaillent les doses, la fréquence et la durée d'utilisation du filgrastim. Selon la monographie du produit, la dose initiale recommandée s'établit à 5 mcg/kg/jour administrée en une seule dose quotidienne⁵. La majorité des patients à l'étude ont suivi cette posologie (tableau 14). Dans deux épisodes de soins, les patients ont reçu une dose de 10 mcg/kg, probablement en fonction de la durée et de la gravité du nadir d'une chimiothérapie antérieure ou à la suite d'une greffe de cellules souches ou encore pour la mobilisation de cellules souches du sang périphérique. Enfin, au cours de cinq épisodes de soins, les patients ont reçu une dose différente.

Tableau 14. Posologie sans égard à l'indication

		ÉPISODES DE SOINS (N) (%) PGTM (N = 175)			ÉPISODES DE SOINS (N) (%) PGTM (N = 175)
Dose initiale de filgrastim	5 mcg/kg +/- 10%	165 (94,3 %)	Fréquence initiale**	1 fois par jour	174 (99,4 %)
	10 mcg/kg +/- 10%	2 (1,1 %)			
	15 mcg/kg +/- 10%	3 (1,7 %)		2 fois par jour	0
	Autre dose*	5 (2,9 %)			

* Initialement, dans cinq épisodes de soins, les patients ont reçu le filgrastim selon une autre posologie.

** Dans un épisode de soins, la dose a été donnée tous les 2 ou 3 jours si la NAN était inférieure à $1,5 \times 10^9/L$.

Les investigateurs ont observé des différences de posologie dans trois épisodes de soins : deux d'entre eux servaient à préparer la mobilisation des cellules souches du sang périphérique et l'un d'eux à traiter des infections récurrentes sous filgrastim avec la visée d'une évolution vers une lente guérison.

La durée optimale d'utilisation du filgrastim varie principalement en fonction de la réponse du patient ainsi que de la chimiothérapie reçue. Bien que la monographie recommande l'administration de la molécule pendant dix à quatorze jours, jusqu'à ce que la NAN ait atteint $10 \times 10^9/L$ après l'obtention anticipée du nadir post-chimiothérapie, sept à dix jours de prophylaxie semblent suffisants en pratique clinique.

Tableau 15. Nombre de doses reçues (N = 175)

Nombre moyen (médian) de doses reçues durant le séjour hospitalier	Moyenne = 5,51 doses (médiane = 3 doses)
Nombre moyen (médian) de doses prescrites / reçues en externe	Moyenne = 3,13 doses (médiane = 0 doses)
Nombre total moyen (médian) de doses prescrites / reçues par épisode de soins	Moyenne = 8,61 doses (médiane = 7 doses)

En fonction des paramètres cités plus haut (début de traitement et valeur de NAN à l'arrêt), la durée moyenne d'utilisation s'établit à sept jours, toutes indications confondues.

Tableau 16. Nombre de patients ayant poursuivi le filgrastim à l'admission et au départ de l'hôpital (N = 175)

	OUI	NON	INCONNU
Poursuite d'un traitement amorcé en externe	33 (18,9 %)	141 (80,6 %)	1 (0,6 %)
Poursuivi en externe au congé de l'hôpital	79 (45,1 %)	95 (54,3 %)	1 (0,6 %)

Le filgrastim peut être donné autant à l'hôpital qu'à la maison, selon les situations. Dans notre population à l'étude, 33 patients (18,9 %) avaient amorcé leur traitement prophylactique à domicile avant de recevoir des doses de filgrastim à l'hôpital et 79 patients (45,1 %) ont dû poursuivre le médicament avec quelques doses supplémentaires à leur congé. Le tableau 17 rapporte le nombre total de doses reçues par indication.

Tableau 17. Nombre de doses reçues en moyenne selon l'indication de traitement (N = 175)

Indication PGTM (N = 175)	Nombre moyen (médian) de doses reçues durant le séjour hospitalier	Nombre moyen (médian) de doses prescrites / reçues en externe	Nombre total moyen (médian) de doses prescrites / reçues par épisode de soins
Prophylaxie primaire (n = 79)	4,52 (médiane = 1)	5,65 (médiane = 6)	10,17 (médiane = 9)
Prophylaxie secondaire (n = 6)	8 (médiane = 5,5)	3,3 (médiane = 2,5)	11,3 (médiane = 9)
Traitement neutropénie fébrile (n = 42)	4,48 (médiane = 4)	1,21 (médiane = 0)	5,69 (médiane = 4,5)
Mobilisation de la moelle en vue d'une mobilisation de cellules souches (n = 7)	3,3 (médiane = 3)	0,7 (médiane = 0)	4 (médiane = 3)
Postgreffe (n = 22)	13,59 (médiane = 11,5)	0,6 (médiane = 0)	14,19 (médiane = 12)
Autres (n = 19)	2,63 (médiane = 2)	1,11 (médiane = 0)	3,67 (médiane = 3)

SECTION 6. ANALYSE ET COMMENTAIRES

6.1 Généralités

La survenue de neutropénie et de ses complications infectieuses représente la toxicité dose-limitante la plus fréquente due à la chimiothérapie. Pour certaines tumeurs, cette toxicité a des conséquences négatives sur le pronostic des patients. Les mesures utilisées pour prévenir ou diminuer la myélosuppression, et plus spécifiquement la neutropénie induite par les traitements anticancéreux, sont fondamentales si on veut améliorer l'efficacité des chimiothérapies et la qualité de vie des patients. Depuis plus de vingt ans au Québec, le filgrastim est utilisé comme thérapie de soutien des neutropénies associées au traitement du cancer. Son rôle et son utilisation ont évolué avec le temps, malgré le fait que les critères de la RAMQ n'aient pas été modifiés depuis lors. Par exemple, le critère de la RAMQ pour le remboursement du filgrastim en prophylaxie primaire requiert l'utilisation de chimiothérapie avec un risque de développer une NF d'au moins 40 %. Cependant, depuis la mise en place de ce critère, l'ASCO a revu les catégories de risque de NF, et cette valeur plancher a été abaissée à 20 % et est également utilisée par le CCO et le GEOQ. Cette même valeur a donc été utilisée tout au long de cette analyse et l'ASCO suggère d'appliquer ces recommandations tant à la population adulte qu'à la population pédiatrique¹¹.

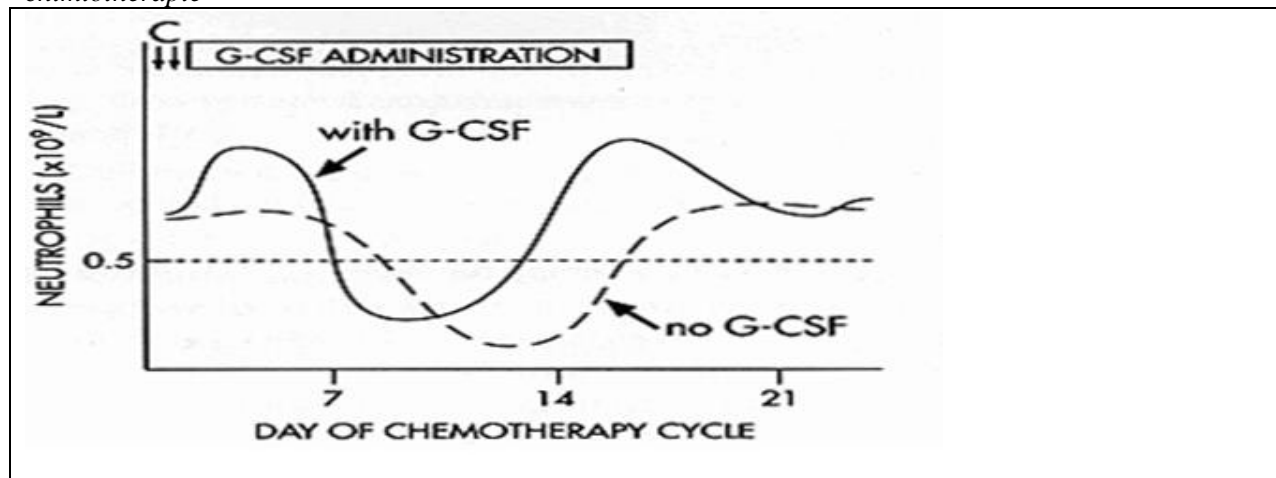
L'utilisation du filgrastim en pédiatrie est presque toujours guidée par les protocoles de recherche clinique spécifiques au cancer traité. Plusieurs protocoles de chimiothérapie utilisés en pédiatrie, souvent curatifs, ne correspondent pas à ceux dont le facteur de risque myélosuppressif (élevé, modéré ou faible) a été déterminé par le CCO, le GEOQ, l'ASCO ou encore le NCCN pour la population adulte. Il n'existe pas de document de référence officiellement reconnu pour les enfants. Par contre, selon l'ASCO et le COG, l'utilisation du filgrastim est raisonnable en prophylaxie primaire pour les patients exposés à un risque élevé de développer une NF.

Pour cette population, le risque de NF est surtout déterminé par le type de cancer et de chimiothérapie reçu. Cette information se retrouve fréquemment dans les protocoles de recherche qui sont confidentiels, donc non répertoriés comparativement aux organismes cités plus haut œuvrant dans le domaine du cancer chez l'adulte.

6.2 Résumé des résultats et discussion

Le risque infectieux après une chimiothérapie est directement corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie¹⁷. Lorsque le filgrastim est utilisé après l'administration d'une chimiothérapie, il permet d'accélérer la reprise de la fonction immunitaire. Le filgrastim accélère la formation des polynucléaires neutrophiles en agissant sur leur progéniteur et permet d'atténuer le nadir qui est la valeur la plus faible à laquelle chutent les comptes sanguins durant un cycle de chimiothérapie. En l'absence d'un facteur stimulant leur croissance, les globules blancs et les neutrophiles atteignent normalement le nadir entre dix et quatorze jours après l'administration de la majorité des chimiothérapies, et la situation se rétablit vers la troisième ou quatrième semaine après la chimiothérapie, tel que l'illustre la figure 7. Le filgrastim permet de raccourcir la durée des neutropénies associées aux traitements de chimiothérapie.

Figure 7. Schéma de l'effet du filgrastim sur le décompte des neutrophiles durant un cycle de chimiothérapie



C = administration de la chimiothérapie, G-CSF = *Granulocyte colony stimulating factor*

Graham J Lieschke. *Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)*. *Australian prescriber* 1994;17 :96-9 (Consulté en ligne le 25 août 2017) : <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/granulocyte-colony-stimulating-factor-g-csf>

6.2.1 Filgrastim utilisé pour la prophylaxie PRIMAIRE de la neutropénie fébrile

La grande majorité des épisodes de soins concernant l'utilisation de filgrastim en prophylaxie primaire l'était dans le cadre d'une étude clinique ou à l'extérieur du cadre d'une étude clinique, mais selon un plan de traitement identique à celui d'un protocole de recherche qui est terminé et reconnu dans la pratique actuelle.

Seuls quatre épisodes de soins ont été répertoriés au cours desquels le filgrastim a été donné pour un usage clinique local et pour lesquels une collecte des facteurs de risque autres que ceux propres au traitement reçu ainsi que pour l'usage d'antibiotiques, d'antiviraux et d'antifongiques en prophylaxie était requise. Vu le faible nombre de patients, le PGTM a choisi de ne pas tirer de conclusion générale sur ces résultats. Si besoin est, un audit local pourra être réalisé afin de se positionner sur l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire dans chaque centre.

Entre 25 et 40 % des régimes usuels de chimiothérapie entraînent une NF. Celle-ci est fonction de l'intensité de la dose du schéma thérapeutique, de l'histoire de la maladie et de facteurs liés au patient. La NF, qui est associée à des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a comme principale conséquence une réduction des doses de chimiothérapie et des retards dans l'administration de celle-ci; ce qui pourrait avoir des effets négatifs sur l'efficacité générale des traitements. Il a été démontré que le risque de survenue de NF augmentait d'environ 10 % par jour de neutropénie sévère¹⁷.

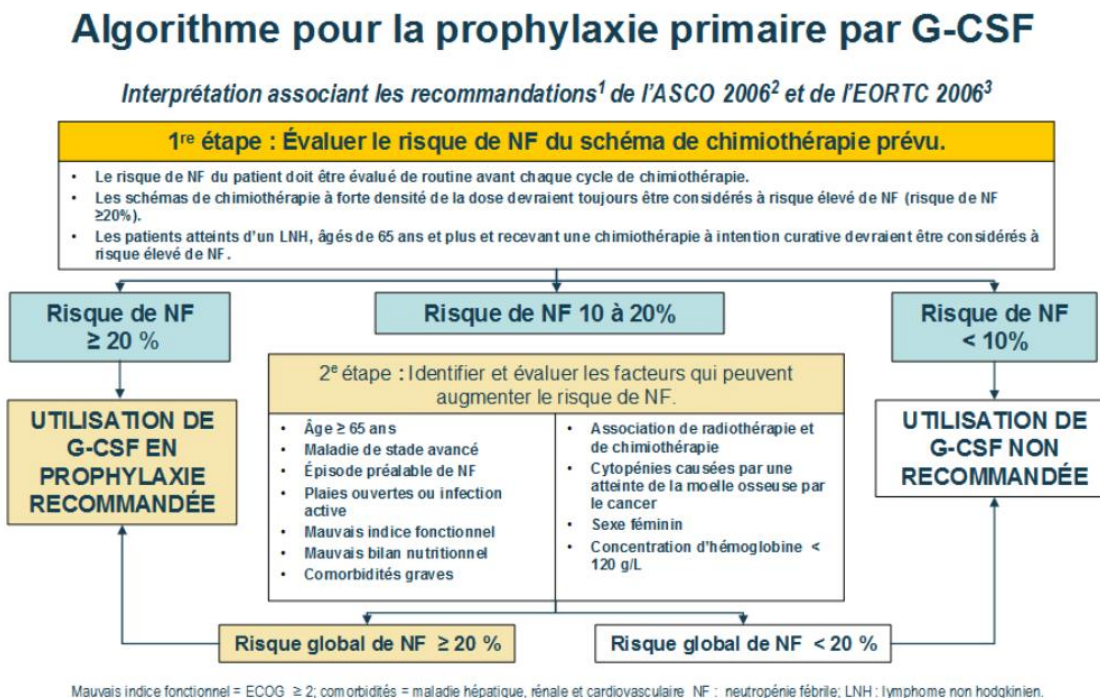
Le GCSF working group du CCO, avec la collaboration d'experts de chaque division tumorale, a assigné un facteur de risque de NF à plusieurs chimiothérapies à visée curative (néoadjuvant et adjuvant) par type de cancers⁴. Les valeurs assignées (voir protocole au www.pgtm.qc.ca) combinent des données provenant d'articles publiés ainsi que d'un consensus d'experts par site tumoral. Elles s'appuient également sur des guides de traitement internationaux (ASCO, NCCN et EORTC). Le GEOQ présente sur son site un

algorithme d'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire (figure 8) et il a également procédé à une classification en fonction des risques de NF en collaboration avec des hématologues et des pharmaciens experts en oncologie, qui ont revu, analysé et synthétisé plus de 200 études sur le sujet. Le site offre, par site tumoral et par chimiothérapie, des données sur le taux de neutropénie, l'incidence d'infection, des commentaires, des suggestions de prise en charge pour le volet curatif et palliatif et des références lorsqu'elles sont disponibles⁸.

L'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire est basée sur une évaluation des risques de souffrir ultérieurement d'une NF. Cette évaluation est faite avant le premier cycle de chimiothérapie et pour chaque cycle subséquent. L'évaluation des risques de développer une NF est liée à l'intensité de la chimiothérapie et scindée en trois paliers : 1) risque élevé de NF ($\geq 20\%$), 2) risque modéré de NF (10 à 20 %) et 3) risque faible de NF ($< 10\%$). Concernant le risque modéré, les facteurs de risque liés au patient, au type de cancer et à l'intention thérapeutique (visée curative ou palliative) font partie de l'équation pour l'utilisation du filgrastim. Plusieurs éléments pris en considération dans l'estimation du risque myélosuppresseur chez l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte. À cet effet, la visée curative est l'intention thérapeutique qui prédomine en pédiatrie avec des protocoles de chimiothérapies d'intensité élevée, souvent étalés dans le temps et régis pour la plupart au moyen de protocoles de recherche. De plus, tel que l'indiquent Sung et coll., les types de cancers pédiatriques sont différents de ceux de l'adulte. Le cancer le plus commun en pédiatrie est une LLA alors que pour l'adulte ce sont les cancers du poumon, du sein, de la prostate, etc.⁹ Enfin, plusieurs facteurs de risque (indice fonctionnel, bilan nutritionnel, comorbidités, etc.), élaborés principalement pour la population adulte, et que l'on retrouve dans l'algorithme du GEOQ, sont discutables, sujets à interprétation ou encore inapplicables en pédiatrie. Puisque seulement quatre patients ont reçu le filgrastim en prophylaxie primaire en dehors du cadre d'un protocole d'une étude active ou fermée, le PGTM a choisi de ne pas tirer de conclusion sur ces résultats.

Étant donné l'absence de document officiel portant sur l'attribution du degré de risque myélosuppresseur des différentes chimiothérapies, le PGTM a tenté d'assigner un risque selon chaque indication en fonction du traitement. Il s'est inspiré de la complexité du régime, des doses relatives des chimiothérapies reçues ainsi que du protocole. Lorsque le protocole recommandait l'utilisation du filgrastim à la suite d'un cycle de chimiothérapie, le traitement était considéré comme étant à risque myélosuppresseur élevé. Si le filgrastim était optionnel, la chimiothérapie s'est vu assignée un risque modéré.

Figure 8. Algorithme pour l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire selon le risque de NF (tiré du site du GEOQ)



Dans les cas de risque élevé ($\geq 20\%$), le filgrastim doit être administré d'emblée en prophylaxie primaire, tel qu'en font foi plusieurs ordonnances de chimiothérapie prérédigées dans les CHU pour la population adulte. En pédiatrie, quelques ordonnances sont rédigées et mises à la disposition des prescripteurs idéalement avant le début d'utilisation du protocole et le filgrastim est présent d'emblée sur le document. Toutefois, les ordonnances prérédigées ne peuvent être disponibles que pour les patients hospitalisés, dans le cadre d'une greffe par exemple. Dans les situations fréquentes où la prophylaxie primaire requise par le protocole est débutée durant l'admission et est poursuivie à l'externe, il revient au prescripteur de préparer les ordonnances à cet effet. Cette situation pourrait expliquer le résultat d'ordonnances manuscrites (29,1 %) qui est peut-être surestimé. Selon le protocole d'étude, l'auditeur devait classer les ordonnances manuscrites des épisodes de soins pour lesquels le filgrastim avait été prescrit comme étant hors d'un cadre de protocole de recherche et sans critère ni règle d'utilisation définis. Comme ce ne sont pas tous les CHU et tous les protocoles qui ont des ordonnances prérédigées, il se peut que le résultat soit surestimé pour cette catégorie. En fait, il est probable que la majorité des prescriptions manuscrites soit liée à un protocole de recherche locale dans le cadre ou non d'une étude clinique reconnue dans la pratique actuelle.

En pédiatrie, l'ASCO émet deux recommandations en prophylaxie¹¹ :

L'usage du filgrastim, en prophylaxie primaire en pédiatrie, sera guidé la majorité du temps par des protocoles de recherche. Comme pour l'adulte, l'usage du filgrastim est raisonnable en prophylaxie primaire pour la patientèle pédiatrique dont la probabilité de NF est élevée. Pareillement, l'usage du filgrastim en prophylaxie secondaire ou comme traitement doit être limité aux patients exposés à un risque élevé de NF.

Dans les indications pédiatriques pour lesquelles la chimiothérapie à intensité élevée est connue pour procurer un avantage sur la survie, tel que le sarcome d'Ewing, le filgrastim devrait être utilisé pour permettre l'administration de cette chimiothérapie.

Le PGTM a répertorié 11 épisodes de soins où l'usage du filgrastim était destiné à traiter un sarcome d'Ewing, 15 épisodes pour traiter un neuroblastome et 14 épisodes pour des médulloblastomes (tumeur cérébrale), tous requérant une chimiothérapie jugée à intensité élevée et répondant de ce fait aux recommandations de l'ASCO.¹¹

Pour le NCCN, en pédiatrie, les recommandations d'utilisation du filgrastim ressemblent à celles de l'ASCO, peu importe la visée du traitement¹⁶.

RÉSULTATS / OBSERVATIONS :

- Nous avons observé l'utilisation du filgrastim dans 28 épisodes de soins en prophylaxie primaire pour des patients recevant une chimiothérapie dont le risque de NF était qualifié de **modéré**. Ce chiffre est une estimation, puisque le cycle de chimiothérapie, ainsi que la phase de traitement (induction, consolidation, maintien), au moment de la collecte de données, n'a pas été répertoriée.

- Nous n'avons répertorié aucun épisode de soins au cours desquels il y a eu utilisation du filgrastim pour des patients recevant un protocole de chimiothérapie associé à un faible risque de développer une NF.

- Il est important de noter qu'à l'intérieur d'un même protocole, il peut y avoir des cycles où le filgrastim est nécessaire et d'autres non. Donc, il est possible d'attribuer un risque modéré ou élevé pour un même protocole en fonction du cycle de chimiothérapie que le patient recevait au moment de la collecte de données.

- Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire, dix-sept patients ont développé une infection ou une NF.

L'utilisation du filgrastim dans le contexte d'une chimiothérapie associée à un faible risque de NF n'est recommandée ni par le GEOQ (figure 8) ni par le CCO. Les lignes directrices du NCCN ne sont pas plus précises. En effet, selon cet organisme, le recours au filgrastim devrait être envisagé si le patient reçoit une chimiothérapie à visée curative ou en adjuvant et qu'il est exposé à un risque sérieux de NF qui pourrait entraîner son décès. Pour la pédiatrie, le COG ne recommande pas l'utilisation du filgrastim dans de telles situations. Par contre, il n'est pas contre-indiqué et son utilisation est laissée à la discrétion du médecin s'il y a présence d'une infection sévère avec neutropénie. L'usage du filgrastim serait possible pour les patients pédiatriques lorsqu'une infection fongique ou une bactériémie est suspectée ou documentée selon le guide de pratique pour les soins de support du COG.

6.2.2 Filgrastim utilisé en prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire concerne les patients qui ont déjà développé un épisode de NF ou une neutropénie prolongée lors d'un cycle précédent. Les objectifs principaux de la prophylaxie secondaire visent le maintien de l'intensité de la dose, la diminution des infections et de l'utilisation d'antibiotiques, ainsi qu'une réduction des hospitalisations et de leurs coûts liés à la survenue d'épisodes de NF. Selon le guide du CCO, l'usage d'une prophylaxie secondaire est recommandé lorsqu'un patient a subi un épisode de NF en l'absence de prophylaxie primaire. Le filgrastim devrait également être envisagé lors de cycles de chimiothérapie subséquents à la suite d'une neutropénie, lorsqu'une réduction de dose pourrait

compromettre l'efficacité du traitement, le taux de réponse, la survie sans progression (SSP) ou la survie globale (SG). La réduction de la dose de chimiothérapie devrait être envisagée si le risque de NF de la chimiothérapie est faible (< 10 %). Si le seuil d'efficacité de la chimiothérapie n'est pas atteint, le CCO se réfère au guide de traitement de l'ASCO de 2015 pour faire ses recommandations. Ce guide rapporte qu'aucune donnée disponible ne démontre que l'usage du filgrastim entraîne une amélioration de la SSP ou de la SG des patients atteints des cancers les plus communs et qu'il permet d'éviter de devoir réduire la dose de chimiothérapie. Quand un patient subit une NF malgré l'usage d'une prophylaxie primaire, il est recommandé de conserver le filgrastim pour les cycles subséquents, mais également d'envisager de modifier la dose ou de changer de chimiothérapie. Le NCCN précise également que si le patient a souffert d'un report de traitement à la suite d'une valeur de neutrophiles inadéquate pour procéder au traitement le jour prévu durant le cycle précédent, le patient doit être considéré comme exposé à un risque élevé pour le cycle courant si la chimiothérapie est donnée à la même dose et selon l'horaire initialement planifié.

RÉSULTATS / OBSERVATIONS :

- Six épisodes de soins (3,4 %) de prophylaxie secondaire ont été répertoriés.
- Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie secondaire, un patient a développé une infection et a dû être hospitalisé pour une NF.

6.2.3 Filgrastim utilisé pour le traitement de la neutropénie fébrile

La NF compte parmi les complications les plus importantes de la chimiothérapie, tant sur le plan du traitement du patient (retard dans les doses, diminution de l'intensité de la dose qui pourrait potentiellement compromettre les bienfaits cliniques à long terme) que sur celui des coûts engendrés (hospitalisation, utilisation d'antibiothérapie intraveineuse, etc.). La NF est considérée comme une urgence médicale et requiert généralement une hospitalisation immédiate et l'administration empirique d'antibiotiques à large spectre. La littérature médicale mentionne un taux de décès chez l'adulte estimé à 8,3 % par admission¹⁸. Le taux de décès chez les enfants n'est pas bien connu, mais il est probablement inférieur.

Fait à noter, pour cette AD, le délai moyen entre le dernier cycle de chimiothérapie et l'hospitalisation du patient pour une NF s'est établi à 8,43 jours (temps médian 8 jours). Tous les épisodes de soins (n = 5) dont les délais excédaient 28 jours entre la dernière chimiothérapie et l'admission ont été exclus du calcul, puisque dans la majorité des cas, il était difficile d'imputer l'admission comme étant secondaire à une complication de la chimiothérapie. Ce délai d'environ 8 jours (entre 7 et 14 jours) après une chimiothérapie correspond au moment du nadir des globules blancs et des neutrophiles de la plupart des traitements, mais aussi au moment où plusieurs autres effets secondaires de la chimiothérapie (diarrhée, constipation, mucosite, fatigue, douleurs osseuses) sont à leur paroxysme^{19, 20}.

Sung et coll. soulèvent quelques différences entre les populations adulte et pédiatrique pour le traitement de la NF. Leurs énoncés mettent en évidence le besoin de préparer un guide pour cette population⁹ :

- Les types de cancer : Les cancers d'adultes les plus communs sont des tumeurs solides alors que la leucémie lymphoïde aiguë a la plus forte incidence en pédiatrie. L'objectif est donc curatif. Même à cancer égal, l'intensité du traitement et la fréquence des complications sont souvent plus élevées dans la population adulte, outre le plus grand nombre de NF.

- Des différences significatives existent chez l'enfant en matière de maturation du système immunitaire. Il vit dans divers environnements, comme la garderie, l'école, et certains sont plus propices aux infections virales.
- Des différences significatives existent sur le plan des comorbidités souvent liées aux habitudes de vie de l'adulte, qui sont moins fréquentes en pédiatrie (nutrition et obésité, tabagisme et maladie pulmonaire, hypertension, maladie cardiaque).

Plusieurs études ont évalué le rôle du filgrastim dans le traitement de la NF, mais les données probantes appuyant l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires pour le traitement de la NF sont plutôt pauvres (voir tableau 18, tiré de l'article de Viret et coll.)²¹. De fait, deux méta-analyses n'ont pas réussi à démontrer un effet positif de l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires sur la survie. Par contre, la durée d'hospitalisation et de récupération était inférieure lors du recours à ces facteurs de croissance. Il faut noter que ces méta-analyses ont été effectuées à partir d'études hétérogènes auprès de patients adultes atteints tant de tumeurs solides que de cancers hématologiques.

Tableau 18. Essais randomisés utilisant le G-CSF et le GM-CSF lors d'une NF
(Tiré de l'article de Viret et coll.)

	Neutropénie (grade 4)		Fièvre		AB		Hospitalisation		Mortalité	
	Jours	p	Jours	p	Jours	p	Jours	p	%	p
Maher [89] (n = 218)										
G-CSF	3	< 0,05	3	NS	NR	NR	8	NS	8	NS
Placebo	4		3				8		7	
Mayordomo [34] (n = 121)										
G-CSF	2	< 0,05	1	NS	NR	NR	5	< 0,05	5	
GM-CSF	2		2				5		3	NS
Placebo	3		2				7		2	
Anaisse [33] (n = 107)										
G-CSF	7	NS	4	NS	7	NS	9	NS	7	NS
Placebo	8		4		8		10		7	
Vellenga [32] (n = 134)										
GM-CSF	3	NS	3	NS	NR	NR	6	NS	2	NS
Placebo	4		3				7		5	
Ravaud [90] (n = 68)										
GM-CSF	3	< 0,05	2	NS	5	< 0,05	6	< 0,05	0	NS
Placebo	4		2		6		7		0	
Garcia-Carbonero [35] (n = 210)										
G-CSF	2	< 0,05	1	NS	5	< 0,05	5	< 0,05	5	NS
Placebo	3		1		6		7		5	

AB : antibiothérapie ; NR : données non rapportées ; NS : données non significatives.

Comparativement à la population adulte, les cliniciens ne disposent d'aucun guide officiel de prise en charge de la NF en pédiatrie. La décision d'utiliser le filgrastim lorsque la NF est installée est généralement déterminée à l'intérieur des protocoles ou le protocole laisse la prise de décision au clinicien, laquelle doit être basée sur son évaluation clinique au cas par cas.

Malgré le peu de données probantes, l'ASCO, le NCCN et l'IDSA émettent l'idée que les facteurs de croissances granulocytaires pourraient être envisagés pour le traitement de patients associés à un risque de complications importantes liées aux infections ou présentant des facteurs de mauvais pronostic, par exemple quand les patients risquent une neutropénie profonde (neutrophiles inférieurs à $0,1 \times 10^9/L$) et prolongée (plus de 10 jours), qu'ils ont une maladie primaire non contrôlée, une pneumonie, de

l'hypotension, une défaillance multiple d'organes (syndrome septique), une infection fongique invasive ou qu'ils étaient hospitalisés au moment où la fièvre s'est développée²². À titre d'exemple, certains cliniciens les utilisent quand la situation est critique, notamment pour le patient intubé aux soins intensifs.

RÉSULTATS / OBSERVATIONS :

- Des facteurs de risque pouvant expliquer l'usage du filgrastim ont été répertoriés pour 30 épisodes de soins (71,4 %) de NF sans toutefois les relier aux patients.

En pédiatrie les protocoles de gestion des NF des centres hospitaliers sont souvent élaborés en collaboration avec l'équipe des maladies infectieuses afin de déterminer les traitements (antibiotiques ou antifongique) souhaités selon la stratification des risques. L'usage du filgrastim en présence de NF n'est habituellement pas abordé dans ces recommandations. Prenons comme exemple le protocole de NF du Sick Kid's²³ en Ontario qui a été repris et intégré par différents organismes dont le COG, ASPHO, ASCO, POGO, C17, MASCC Council, et publié dans le *Journal of Clinical Oncology*. C'est donc au clinicien que revient la décision d'entreprendre ou non un traitement avec le filgrastim dans ces situations en fonction de l'état de son patient et selon son jugement clinique.

Si l'un des objectifs de l'utilisation du filgrastim vise à raccourcir la durée de la NF, il est cependant important de suivre de près les résultats de la numération absolue des neutrophiles (NAN). L'ASCO recommande de continuer l'administration du filgrastim jusqu'à ce que la NAN soit d'au moins $2 \text{ à } 3 \times 10^9/\text{L}$. Dans la monographie canadienne du Neupogen^{md}, il est conseillé d'arrêter le traitement lorsque la NAN dépasse $10 \times 10^9/\text{L}$ après l'atteinte du nadir. Elle mentionne également que l'administration quotidienne doit s'étaler sur une période maximale de deux semaines après l'obtention anticipée du nadir post-chimiothérapeutique mais que, par ailleurs, la durée du traitement nécessaire à l'atténuation de la neutropénie post-chimiothérapeutique peut dépendre du potentiel myélosuppresseur du schéma chimiothérapeutique sélectionné. Enfin, le COG recommande de cesser l'administration du filgrastim lorsque la valeur de la NAN est supérieure à 0,5 ou à $1,5 \times 10^9/\text{L}$ pendant deux jours consécutifs selon le protocole utilisé. Aucune valeur n'est précisée pour d'autres protocoles du COG. En résumé, il n'existe pas de valeur de la NAN officiellement reconnue définissant la fin de la neutropénie en pédiatrie.

RÉSULTATS / OBSERVATIONS :

- Dans quatorze épisodes de soins (33,3 %), les patients avaient une valeur de NAN supérieure ou égale à $2 \times 10^9/\text{L}$ à l'arrêt du filgrastim. Ces patients avaient un nombre moyen de neutrophiles de 7,51 (médiane 4,5).

6.2.4 Utilisation du filgrastim lors d'une greffe de cellules souches (mobilisation et postgreffe)

Selon la monographie du produit, le filgrastim est indiqué pour mobiliser les cellules souches des patients cancéreux se prêtant à un prélèvement de cellules souches autologues du sang périphérique, suivi d'un traitement. Au Québec, la RAMQ rembourse le filgrastim pour stimuler la moelle osseuse du receveur en vue d'une autogreffe. La littérature scientifique rapporte également l'utilisation du filgrastim pour une allogreffe.

En pédiatrie, le filgrastim est majoritairement utilisé seul, après une chimiothérapie, afin de mobiliser les cellules souches de la moelle osseuse. Il peut arriver, à de très rares occasions, d'avoir recours au

pléixafor lorsque la mobilisation de cellules souches s'avère insuffisante pour permettre la transplantation.

Selon l'ASCO, le filgrastim devrait être utilisé pour diminuer la durée et la gravité de la neutropénie après une greffe autologue ou allogénique des cellules souches. Cependant, lorsqu'il s'agit de greffe allogénique, sa recommandation est faible, puisque le niveau de preuve est limité et les avantages de son usage semblent modestes. Les auteurs indiquent que certaines études rétrospectives ont soulevé des craintes dans le contexte d'utilisation du filgrastim pour une transplantation allogénique. En effet, un risque accru de réaction du greffon vs l'hôte ou un décès lié au traitement ont été rapportés. Le sujet est controversé, puisque quelques données rapportent une diminution de la durée d'hospitalisation, du nombre de jours de traitement aux antibiotiques et du risque d'infection. Malheureusement il n'a pas été démontré que le filgrastim réduit risque de décès lié à une infection. Le NCCN, pour sa part, ne recommande l'utilisation du filgrastim en traitement de soutien que dans un contexte de greffe autologue.

Selon Dekker et coll., le risque de base d'une infection lors d'une greffe allogénique se chiffre à 70 % et à 63 % lors d'une autogreffe²⁴. Cette AD n'a répertorié que les épisodes de NF à la suite d'une greffe de moelle. Les investigateurs soulignent également dans leur méta-analyse que la documentation scientifique sur les indicateurs de suivi semble indiquer que le filgrastim est supérieur au placebo pour réduire le nombre de jours d'une antibiothérapie, la durée d'obtention d'une numération appropriée des neutrophiles ainsi que la durée de l'hospitalisation.

Les auteurs de la méta-analyse font part de l'absence de consensus sur la généralisation de l'utilisation ou non d'un facteur de croissance granulocytaire après une greffe. Ils indiquent que le risque absolu de réduction d'infection décrit dans la littérature scientifique était de 8 % seulement et que 13 patients devraient être traités avec un facteur de croissance granulocytaire pour prévenir une infection.

RÉSULTATS / OBSERVATIONS :

- La valeur moyenne des neutrophiles lors des 15 épisodes de soins au cours desquels les patients qui avaient une NAN supérieure ou égale à $2 \times 10^9/L$ à l'arrêt du filgrastim était de 5,6 (médiane de 5).
- Lors de notre analyse, on a pu remarquer que trois CHU ne retenaient pas la même valeur de NAN pour mettre un terme à l'utilisation du filgrastim. Cependant, tous requéraient au moins deux résultats supérieurs à leur valeur choisie. Il semble que cette valeur, qui marque l'arrêt du filgrastim et est jugée acceptable par le NCCN, ait été dépassée à quelques reprises pour les patients étudiés dans cette AD.

Notons que les CHU mettent souvent à disposition des ordonnances préédigées pour les chimiothérapies utilisées dans un contexte de préparation à une greffe de cellules souches. L'administration du filgrastim est souvent amorcée d'emblée le jour même ou le lendemain d'une transplantation. Le COG recommande de continuer le traitement au filgrastim jusqu'à l'atteinte de valeurs supérieures à $2 \times 10^9/L$ pendant deux jours consécutifs. Le NCCN propose également de commencer l'administration du filgrastim au jour 5 après la transplantation jusqu'à l'atteinte d'une valeur de NAN supérieure à $1,5 \times 10^9/L$ pendant deux jours. Enfin, selon la norme FACT, la valeur choisie de la NAN afin de cesser le filgrastim est propre à chaque centre hospitalier. Cette valeur doit être décrite dans les procédures standards du CHU afin que le FACT puisse valider les procédures de l'établissement à chaque inspection. Si les justifications sont soutenues par la littérature scientifique et que le CHU est consistant dans son approche, c'est ce qui importe pour le FACT.

6.2.5 Filgrastim utilisé pour des indications « autres »

Au cours de l'étude, le PGTM a répertorié sept épisodes de soins (4 %) durant lesquels le filgrastim a été utilisé pour une indication autre que celles reconnues pour ce médicament, soit par exemple pour une pneumonie prolongée chez un nouveau-né avec septicémie, un syndrome de Barth, etc. L'utilisation du filgrastim dans ces cas très variés est encore moins bien décrite qu'en oncologie.

6.2.6 Posologie

La monographie du filgrastim requiert une dose initiale de 5 mcg/kg. Cette AD a observé que dix patients avaient reçu une dose différente. Quelques-uns d'entre eux pouvaient être des patients subissant une mobilisation des cellules souches, ce qui expliquerait les divergences de posologies initiales. Les doses en pédiatrie sont calculées en fonction du poids (en mcg/kg), préparées et servies dans des seringues contenant la dose exacte individualisée. Les formats à dose unique disponibles commercialement sont destinés à la population adulte et ne sont utilisés que rarement pour les patients pédiatriques.

De façon générale, les cliniciens des CHU prescrivent de débiter l'administration du filgrastim de 24 à 36 heures après la chimiothérapie selon les protocoles. La majorité des protocoles suggèrent de commencer à administrer le filgrastim au moins 24 heures après la dernière chimiothérapie. Une tendance semble vouloir s'installer, soit celle d'entreprendre son administration 48 heures après la chimiothérapie afin de permettre l'amorce du traitement à domicile. En effet, il n'est pas rare de voir un traitement de chimiothérapie se terminer durant la nuit. Le début de l'administration du filgrastim, soit 24 heures après la chimiothérapie, tombe aussi au milieu de la nuit. Afin de favoriser l'observance, il est préférable de commencer l'administration du filgrastim un peu plus tard afin qu'elle ait lieu durant le jour. De plus, la majorité des protocoles offrent la flexibilité d'amorcer le traitement au filgrastim entre 24 et 48 heures après la chimiothérapie. Il serait intéressant d'évaluer le moment optimal de l'administration du filgrastim. Quelques études mentionnent que l'administration tardive du filgrastim n'aurait pas d'effet négatif sur la récupération des neutrophiles²⁵⁻²⁷. Le nombre de doses serait réduit sans pour autant avoir un impact majeur sur l'efficacité du médicament ou le risque de développer une NF.

Le groupe de travail du CCO propose une durée d'utilisation minimale de sept jours. Selon la monographie, il est conseillé d'arrêter le traitement si la NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir de la NAN alors que pour l'ASCO, le filgrastim devrait être poursuivi jusqu'à l'atteinte d'une NAN égale ou supérieure à $2-3 \times 10^9/L$. Cette AD établit la durée moyenne d'utilisation à sept jours toutes indications confondues. Cette durée s'apparente aux protocoles de pédiatrie qui recommandent une durée minimale de sept jours. Cependant, lorsque la durée moyenne d'utilisation est scindée par indication, on retrouve une valeur de neuf jours pour les indications de prophylaxie allant jusqu'à une médiane de douze jours après une greffe. Les protocoles de chimiothérapie en pédiatrie divergent au sujet de la continuité de l'utilisation du filgrastim. Les valeurs de la NAN requises pour l'arrêt de l'administration de la molécule varient entre $0,5$ et $1,5 \times 10^9/L$ pendant deux jours consécutifs.

6.3 Limites de l'étude

Plusieurs limites s'appliquent à cette étude. Parmi celles-ci, mentionnons :

- Méthodologie rétrospective
 - o Il est parfois difficile, voire impossible de retrouver certaines informations ou explications ou encore d'approfondir certains résultats de façon sûre avec une méthodologie rétrospective.
- Notes inscrites au dossier

- La tenue des dossiers varie considérablement selon le clinicien. Des notes incomplètes ou parfois illisibles sont responsables de la difficulté à obtenir certains renseignements ou certaines explications.
- Nombre limité de dossiers
 - Comme la collecte des données est limitée à trois mois, il a fallu restreindre le nombre de dossiers. Dans certaines situations (par exemple l'utilisation de filgrastim pour le traitement de la NF), nous en avons évalué un plus grand nombre par rapport à la population normale, ce qui a pu déséquilibrer certains résultats. Il aurait été intéressant de pouvoir également analyser un nombre de dossiers plus élevé portant sur d'autres cas.
- Il n'y a pas eu de collecte de données des effets indésirables (par exemple des douleurs osseuses qui se produisent chez 10 à 30 % des patients, etc.).
- Références pour l'attribution du risque de NF :
 - L'absence de guide de références, comme ceux pour la population adulte, pour stratifier le risque de NF en pédiatrie a compliqué la répartition du risque pour chaque indication. Il était difficile d'attribuer un seul risque par protocole, car à l'intérieur du même protocole, il pouvait y avoir deux niveaux de risque. Les résultats sont donc le reflet d'une estimation.

SECTION 7. CONCLUSION

L'introduction des facteurs de croissance granulocytaires dans la pratique clinique oncologique représente clairement une grande avancée dans le traitement du cancer. Toutefois, si leur efficacité et leur profil de tolérance sont largement décrits, leur effet sur la survie des patients, ainsi que leurs indications et conditions optimales d'utilisation restent à préciser.

Utilisé en prophylaxie primaire ou secondaire, le filgrastim a démontré sa capacité à réduire significativement les durées de neutropénie et le risque d'infection pouvant survenir des suites des traitements de chimiothérapie myélosuppressive. Par contre, pour le traitement d'une NF déjà établie, quoique cela puisse plaire à l'esprit, aucune donnée claire n'a permis de vérifier un quelconque avantage sur les décès dus aux infections ou sur la survie des patients, qui permettrait de justifier sa prescription pour des facteurs de risque bien déterminés. En pédiatrie, les résultats semblent démontrer que son utilisation est beaucoup mieux encadrée que pour la population adulte. L'utilisation du filgrastim est guidée majoritairement par des protocoles de recherche actifs ou non. En dehors du cadre de protocoles, l'usage du filgrastim est concentré pour des patients dont l'état est jugé critique, ou lorsque leur vie est en danger.

Puisque l'ASCO qualifie l'utilisation du filgrastim de très répandue et même de surutilisée, il a émis en 2012 une recommandation sur l'utilisation des facteurs de croissances dans l'article « *American Society of Clinical Oncology Identifies Five Key Opportunities to Improve Care and Reduce Costs: The Top Five List for Oncology* » paru de le *Journal of Clinical Oncology*⁷. Cet article faisait écho à la campagne *Choosing Wisely* aux États-Unis et visait à conscientiser les médecins sur l'utilisation non optimale des facteurs de croissance et à limiter leur usage en prophylaxie primaire de NF en présence de risque de complication inférieur à 20 %. Le GCSF Group du CCO a également abordé le sujet en mars 2016⁴ pour optimiser l'usage approprié du filgrastim en prophylaxie primaire.

Le PGTM émet les recommandations suivantes qui visent à sensibiliser les médecins qui prescrivent le filgrastim à la pertinence de revoir les critères et d'optimiser son utilisation.

Recommandations scientifiques du PGTM

Pour le traitement de la NEUTROPÉNIE FÉBRILE :

- Veiller localement, au moyen d'une RUM (idéalement en mode prospectif) à ce que l'utilisation du filgrastim pour le traitement de la NF soit optimisé selon la mise à jour des critères du CHU. Une attention particulière devrait être portée à la durée du traitement.

Pour la prophylaxie PRIMAIRE :

- Pour les diagnostics les plus fréquents, revoir ou créer des ordonnances préédigées pour aider à la prescription du traitement prophylactique primaire en se basant sur les protocoles d'études pédiatriques, comme ceux du COG. Évaluer la pertinence de commencer à administrer le filgrastim 48 heures après la chimiothérapie.
- Lorsque le protocole de chimiothérapie ne le mentionne pas, établir, de façon continue, le risque de NF (élevé, modéré ou faible) pour tout nouveau protocole en fonction de la littérature scientifique et des caractéristiques des médicaments composant le protocole.

Autres :

- Réévaluer la nécessité de prescrire du filgrastim et encadrer sa prescription pour les indications autres que celles approuvées dans la monographie (p. ex. poursuivre la pratique actuelle consistant à restreindre la prescription du filgrastim ou demander l'avis du département d'hémato-oncologie pédiatrique pour la prescription du filgrastim, demande de nécessité médicale particulière, etc.).
- Maintenir le suivi quotidien de la NAN afin de veiller à une durée de traitement adéquate.
- Uniformiser le choix de la valeur cible de la NAN afin d'harmoniser les pratiques entre les CHU, pour déterminer l'arrêt de l'administration du filgrastim.

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Auteurs principaux :

Cathy Quirion, pharmacienne, Centre universitaire de Santé McGill

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré de santé et services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Révision expert

Jean-François Delisle, pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D^f Monia Marzouki, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Réviseurs (membres du comité scientifique du PGTM)

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré de santé et services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^{re} Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

Dr Paul Farand, Centre intégré de santé et services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^f Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^f Philippe Ovetckine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Élaine Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D^f Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Base de données et compilation des résultats :

Conception et Extraction des données: Vincent Nault, Lumed

Collaboration à la collecte des données :

Apolline Adé (CHUSJ)

Qandil Bahi (CUSM)

Selma Berrada (CUSM)

Jean-François Cabot (CHUM)

Alice Mathieu Bégin (CHUM)

Joëlle Smith-Mallet (CHUM)

Marjorie Toussaint (CHU de Québec)

Élodie Adji (CHUS)

Fanny Béland (CHUM)

Charles Boudreau (CHUM)

Marylou Fournier-Tondreau (CHUM)

Hugo Migné (CUSM)

Justine Therin (CHU de Québec)

Titre du document : *Analyse descriptive de l'utilisation du filgrastim dans les CHU du Québec*

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 6 septembre 2018

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le 12 novembre 2018

Disponible sur le site web du PGTM : www.pgtm.qc.ca

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES

- 1- Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-Stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Eng J Med* 368:1131-1139, 2013.
- 2- Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: A nationwide prospective cohort study. *Cancer Med* 3:434-444, 2014.
- 3- Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk and consequence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 10: 47-54, 2015.
- 4- Cancer Care Ontario. Cancer Care Ontario GCSF Recommendations 2016. Version du 21 Mars 2016. Disponible en ligne au : <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=352101>
- 5- Amgen Canada Inc. Neupogen (filgrastim) – Monographie de produit. Version du 26 mai 2015. Consulté en ligne le 9 mai 2016 au : https://www.amgen.ca/Neupogen_PM_Fre.pdf
- 6- RAMQ. Critères de remboursement - Filgrastim. Version du 18 octobre 2017. Consulté en ligne le 19 octobre 2017 au : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/codes-medicaments-exception/HE.pdf>
- 7- Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D et al. American Society of Clinical Oncology Identifies Five Key Opportunities to Improve Care and Reduce Costs : The Top Five List for Oncology. *J Clin Oncol* 30 (14): 1715-1724, 2012.
- 8- Groupe d'étude en oncologie du Québec. Disponible en ligne au : <http://www.geoq.info/fr/pro/outil/fn>
- 9- Sung L, Phillips R, Lehnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines – children are not little adults. *Eur J of Cancer* 47:811-13, 2011.
- 10- Apotex Inc. Grastofil (filgrastim) – Monographie de produit. Version du 7 octobre 2016. Consulté en ligne le 1 août 2017 au : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036637.PDF
- 11- Smith TJ, Bohle K, Lyman GH et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Update. *J Clin Oncol* 33:1-14, 2015.
- 12- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 52(4): e56-e93, 2011.
- 13- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Version 1.2017. Myeloid Growth Factors. Disponible en ligne au : https://www.nccn.org/store/Profile/Profile.aspx?requiredid=1#myeloid_growth
- 14- Children Oncology Group. Disponible en ligne au : https://Chilfrenoncologygroup.org/downloads/COG_SC_FN_Guideline
- 15- FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration. Seventh Edition, version 7.0, March 2018.
- 16- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Version 1.2018. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Disponible en ligne au : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- 17- Blackwel S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In: Morstyn G, Dexter T, eds. *Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1994: 103-116.
- 18- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106: 2258-2266, 2006.
- 19- Site internet de la société canadienne du cancer. Consulté en ligne le 23 octobre 2017. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/?region=on>
- 20- Hamel C. Le traitement des urgences oncologiques (3^e partie) – Neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhée et vomissements réfractaires. *Pharmactuel* 44 (3) : 190-203, 2011.
- 21- Viret F, Gonclaves A, Tarpin C, Chabannon C et Viens P. G-CSF en oncologie. *Bull Cancer* 2006; 93(5) : 463-71
- 22- Hartmann LC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Eng J Med* 336: 1776-80, 1997.
- 23- Site internet du Sick Kids en Ontario. Consulté en ligne le 10 mai 2018 : www.sickkids.ca/HaematologyOncology/IPFNG/index.html

- 24- Dekker A, Bulley S, Beyene J et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogenic stem cell transplantation. *J Clin Oncol.* 24(33): 5207-5215, 2006.
- 25- Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 56 (1):28-35, 1999.
- 26- Rahiala J, Perkkio M, Rikonen P. Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) in children with cancer. *Med Pediatr oncol* 32: 326-330, 1999.
- 27- Elonen E, Jantunen E, koistinen P, et al. G-CSF (lenograstim) following chemotherapy in the induction treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults. A randomized study between early and delayed start. *Blood* 88(Suppl 1):213a, 1996.