



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

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

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 en mars 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 novembre de l'année 2017. 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 POUR LA POPULATION ADULTE : INDICATIONS DU FILGRASTIM	14
3.1. Utilisation du filgrastim en prophylaxie d'une neutropénie	16
3.1.1. Prophylaxie primaire	16
3.1.2. Prophylaxie secondaire.....	20
3.2. Utilisation du filgrastim pour traiter une neutropénie fébrile	21
3.3. Administration du filgrastim en vue d'une collecte de cellules souches	27
3.4. Utilisation du filgrastim administré après une greffe de cellules souches	27
SECTION 4. RÉSULTATS : POSOLOGIE	30
SECTION 5. ANALYSE ET COMMENTAIRES	33
5.1. Généralités.....	33
5.2. Résumé des résultats et discussion	33
5.2.1. Filgrastim utilisé pour la prophylaxie PRIMAIRE de la neutropénie fébrile	34
5.2.2. Filgrastim utilisé en prophylaxie secondaire	37
5.2.3. Filgrastim utilisé pour le traitement de la neutropénie fébrile	38
5.2.4. Utilisation du filgrastim en greffe de cellules souches (mobilisation et post-greffe)	41
5.2.5. Filgrastim utilisé pour d'autres indications	42
5.2.6. Résultats posologie	42
5.3. Limites de l'étude	43
SECTION 6. CONCLUSION	44
SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS	46
SECTION 8. BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES	47
SECTION 9. ANNEXE 1: IMPACT BUDGÉTAIRE POPULATION ADULTE	48

RÉSUMÉ

Contexte

La neutropénie et ses complications, dont la neutropénie fébrile (NF) et les infections, demeurent des toxicités parmi les plus importantes qui forcent une 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 $1,0 \times 10^9/L$ 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 $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ou encore supérieure ou égale à $38 \text{ }^\circ\text{C}$ 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 métastatique ont développé une NF³. 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. 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 importants 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 (neupogen^{md}) selon les critères suivants⁶ :

1. pour le traitement des personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive ($\geq 40 \%$ 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'antineoplasiques 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 cette province a évalué plusieurs indicateurs de qualité, dont les indications pour lesquelles des visites non planifiées à l'hôpital et à l'urgence ont eu lieu après une chimiothérapie adjuvante. En 2012, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁷ a publié une liste d'éléments en cinq points, incluant des procédures ou traitements, que les patients et les médecins devraient remettre en question face à l'usage répandu que ces derniers en font en pratique clinique malgré l'absence de littérature médicale qui appuie cette utilisation. 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 Groupe d'étude en oncologie du Québec (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 appel 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 possibilité de traitement si le risque de NF associé à la chimiothérapie est faible (< 10 %).

Enfin, depuis décembre 2015, la disponibilité sur le marché canadien d'un biosimilaire du filgrastim, le Grastofil^{MD}⁹, et son remboursement par la plupart des provinces canadiennes font miroiter un potentiel

d'économies qui serait bienvenu dans un contexte budgétaire souvent restreint pour les établissements de santé du Québec. Des dérapages dans l'utilisation du filgrastim doivent donc être évités afin de favoriser une utilisation optimale du médicament et finalement de bien quantifier les économies potentielles. Cet aspect sera analysé à la section impact budgétaire, en annexe de ce rapport.

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 pris en compte 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. Rappelons qu'une analyse descriptive (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 établis.

Résumé des résultats

À la suite d'un échantillonnage mené de façon aléatoire, 808 épisodes de soins ont été étudiés pour 739 patients.

- Deux cent trente-deux (232) épisodes de soins de prophylaxie PRIMAIRE (28,7 %) ont été répertoriés :
 - On a observé l'utilisation de filgrastim dans 72 épisodes de soins en prophylaxie primaire pour des patients recevant une chimiothérapie associée à un risque modéré de NF.
 - Dans 58 épisodes de soins, il existait un autre facteur de risque (lié au patient ou à la maladie) (80,6 %).
 - Aucun autre facteur de risque que celui de recevoir une chimiothérapie modérément myélosuppressive n'était répertorié lors de 14 épisodes de soins (19,4 %).
 - L'âge (> 65 ans) s'est révélé sans surprise le facteur de risque le plus fréquent (50,0 %).
 - Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire, 30 patients (41,6%) ont développé une infection ou une NF.
 - On a répertorié l'utilisation de filgrastim dans 31 épisodes de soins en prophylaxie primaire pour des patients recevant une chimiothérapie associée à un risque faible de NF.
 - Un facteur de risque de développer une NF était documenté pour 27 épisodes de soins (87 %).
 - L'âge (> 65 ans) s'est révélé le facteur de risque le plus fréquent (58,1 %).
 - Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire, sept patients (22,6 %) ont développé une infection ou une NF.
- Quarante-quatre (44) épisodes de soins (5,4 %) de prophylaxie SECONDAIRE ont été répertoriés :
 - Au cours de 22 de ces épisodes (50,0 %), les patients avaient présenté une complication neutropénique à un cycle précédent.
 - En raison de cette complication, sept patients ont subi une diminution de la dose ou de la fréquence d'administration de la chimiothérapie.

- Pour 30 de ces épisodes de soins (68,2 %), les patients avaient développé une neutropénie à la suite d'un cycle précédent.
- Malgré l'usage du filgrastim en prophylaxie secondaire, il y a eu 21 épisodes de soins (47,7 %) pour lesquels les patients ont développé une infection ou ont dû être hospitalisés pour une NF.
- Trois-cent-quinze (315) épisodes de soins (38,9 %) ont été évalués pour le traitement d'une NF :
 - On a initialement répertorié 1123 épisodes de soins (avant l'échantillonnage) avec un diagnostic primaire ou secondaire de NF. Le filgrastim a été prescrit dans 591 (52,6 %) de ces épisodes. Ce pourcentage reflète la controverse qui existe parmi les organismes auxquels cette AD se réfère (ASCO, NCCN, CCO, IDSA).
 - Dans 70 épisodes étudiés (22,2 %), le filgrastim était prescrit en amorce ou poursuite d'une prophylaxie déjà prévue.
 - Au cours de 245 épisodes de soins, les patients hospitalisés pour une NF ont débuté un traitement au filgrastim après leur admission à l'hôpital.
 - Pour 21 de ces épisodes de soins ces patients avaient reçu une chimiothérapie associée à un risque modéré de NF.
 - Pour sept de ces épisodes de soins, les patients avaient reçu une chimiothérapie associée à un faible risque de NF.
 - Le risque initial associé à la chimiothérapie des patients a été impossible à déterminer pour quatre de ces épisodes de soins.
 - Dans 37 épisodes, l'utilisation du filgrastim n'était associée à aucun traitement de chimiothérapie.
 - Des facteurs de risque autres que celui associé à la chimiothérapie reçue ont été retracés pour 260 épisodes de soins (82,5 %).
 - Des doses de filgrastim (N = 127) ont été administrées alors que la NAN était supérieure ou égale à $2 \times 10^9/L$.
 - Le nombre moyen de neutrophiles à l'arrêt lors de ces épisodes de soins était de 6,89 (médiane de 4).
 - Des doses de filgrastim (N = 89) potentiellement non nécessaires ont été administrées lors de 66 épisodes de soins alors que le nombre de neutrophiles était supérieur ou égal à 3,0. L'écart de la valeur de NAN étant de 3,04 à $33,7 \times 10^9/L$.
- Pour 36 des 44 épisodes de soins (82 %) au cours desquels les patients avaient subi une greffe de cellules souches, la NAN à l'arrêt du filgrastim était supérieure ou égale à 2,0. La valeur moyenne de la NAN était de 4,9 (médiane de 4,2).
- Dans 108 épisodes de soins (13,4 %), le filgrastim a été utilisé pour une indication autre que celles reconnues pour ce médicament, par exemple: neutropénie afebrile (souvent iatrogène), augmentation du nombre de neutrophiles avant une chimiothérapie ou autre procédure (chirurgie, examen, biopsie, etc.)
- Dans 150 épisodes de soins, les patients (18,6 %) avaient amorcé leur traitement prophylactique à domicile.
- 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 cinq 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 :

- Élaborer et diffuser des critères d'utilisation du filgrastim basés sur les principales lignes directrices publiées et disponibles en 2017 dans le but de guider les prescripteurs et d'harmoniser les règles d'utilisation du filgrastim dans les CHU;
- 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 optimisée selon la mise à jour des critères du CHU.

Pour la prophylaxie PRIMAIRE :

- Revoir les ordonnances préédigées pour aider à la prescription en traitement prophylactique primaire en se basant sur les listes du CCO et les algorithmes disponibles sur le site internet du GEOQ;
- Établir, de façon continue, le risque de NF (élevé, modéré ou faible) pour tout nouveau protocole de chimiothérapie en fonction de la littérature scientifique et des caractéristiques des médicaments composant le protocole.
- Veiller localement, au moyen d'une RUM (idéalement en mode prospectif) à ce que l'utilisation du filgrastim lors de la prophylaxie primaire soit adéquate en fonction du risque myélosuppressif du protocole de chimiothérapie et des facteurs de risque liés au patient et à sa maladie autant à la clinique externe que lorsque le patient est hospitalisé.

Autres :

- Réévaluer la nécessité de prescrire du filgrastim et encadrer sa prescription pour les indications autres que celles approuvées dans la monographie (neutropénie afebrile, augmentation des neutrophiles avant une chimiothérapie, etc.).
- Assurer un meilleur suivi des durées de traitement et de l'arrêt de la thérapie en fonction de la numération absolue des neutrophiles.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et objectifs

- Décrire la population adulte ayant reçu le filgrastim dans l'un des centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec.
- Décrire les indications pour lesquelles le filgrastim est utilisé pour la clientèle hospitalisée (y compris les patients inscrits à l'urgence et admis).
- Réaliser une AD du filgrastim à partir de critères d'utilisation optimale tirés des dernières recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁰, du Cancer Care Ontario (CCO), de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹¹, du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹², 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 post-greffe ou pour une autre indication.

- Les objectifs seront les suivants :
 - Déterminer l'utilisation réelle du filgrastim pour les patients hospitalisés dans un CHU (indication, posologie, durée [nombre de doses], numération des neutrophiles à l'amorce et à l'arrêt au filgrastim lorsque cela est approprié (ex. : NF)).
 - Déterminer le pourcentage d'utilisation du filgrastim dans le cadre d'un protocole de recherche clinique.
 - Parmi la clientèle recevant une prophylaxie primaire ou secondaire au filgrastim, déterminer le nombre de patients présentant un facteur de risque supplémentaire de neutropénie.
 - Déterminer le pourcentage d'utilisation du filgrastim dans le cadre du traitement d'une NF.
 - Parmi la clientèle traitée pour une NF, déterminer le nombre de patients présentant un ou des facteurs de risque de mauvais pronostic associés à la NF.
 - Parmi la clientèle 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 chez qui on a pu procéder à une collecte de cellules souches adéquate suivie de la 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

À l'aide du code diagnostique 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 100 dossiers d'adultes* par CHU, tous admis pour une NF et traités avec du filgrastim.

Parmi les autres dossiers, inclure au maximum 100 dossiers d'adultes* par CHU :

Lorsque plus de 100 patients étaient identifiés pour chacune des situations, un échantillonnage devait être effectué pour ne garder que 100 patients par indication le cas échéant. Tous les épisodes de soins d'un patient identifié devaient être regardés.

*Adulte : d'âge égal ou supérieur à 18 ans

Collecte de données

La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations trouvées dans le dossier du patient. Outre le dossier médical (papier ou électronique le cas échéant), les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, infirmières), les résultats de tests de laboratoire ainsi que tout document pertinent ont pu être consultés pour le recueil d'information. La colligation des renseignements recueillis dans les dossiers a eu lieu sur un formulaire papier. Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement dans la base de données Access.

Analyse

L'analyse des informations saisies par chacun des CHU et rassemblées dans le fichier Access a fourni les résultats présentés dans ce rapport.

Confidentialité

Les informations de chacun des CHU ont été transmises de façon anonymisée 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. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données accompagnées des résultats globaux.

SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

Il y a eu 1863 épisodes de soins répertoriés concernant 1213 patients adultes 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. Puisque chacun des quatre CHU a répertorié plus de 100 patients, un échantillonnage a été effectué en fonction des deux indications étudiées, soit la prophylaxie et la neutropénie fébrile (NF), tel que prévu au protocole (voir www.pgtm.ca). De cette sélection aléatoire, 808 épisodes de soins ont été étudiés de façon plus approfondie (soit environ 43,4 % des épisodes de soins repérés initialement) portant sur 739 patients. Plus d'un épisode de soins a été répertorié pour quelques-uns d'entre eux durant la période de collecte de données.

La proportion d'hommes dans la population étudiée s'est établie à 50,5 % contre 49,5 % de femmes. L'âge moyen était de 60 ans. Il est à noter que près de 44 % des patients ayant reçu au moins une dose de filgrastim avaient franchi le seuil de 65 ans. Cet âge est considéré comme un facteur de risque de développer une NF, et ce facteur de risque sera discuté aux sections prophylaxie et traitement de la NF. La durée moyenne de séjour du patient hospitalisé, s'est établie à 15 jours environ. Cent quatre-vingt-cinq (185) patients (25 % de la population) sont décédés au cours de la période de collecte. Tous ces décès n'étaient pas nécessairement liés à l'indication pour laquelle le filgrastim avait été utilisé.

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population adulte ayant reçu le filgrastim dans un CHU du Québec entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015

	NOMBRE DE PATIENTS ADULTES PGTM (N = 739)
Nombre d'épisodes de soins*	808*
Femme (%)	366 (49,5 %)
Homme (%)	373 (50,5 %)
Âge moyen	60,2 ans (médiane 63 ans) (écart : 18 à 93)
Groupe d'âge	
18 à 34 ans	56 (7,6 %)
35 à 49 ans	95 (12,9 %)
50 à 64 ans	265 (35,9 %)
65 ans et plus	323 (43,7 %)
Poids moyen	72,5 kg
Durée de séjour moyen par épisode de soins (durée médiane)	15,4 jours (9 jours)

*Cinquante (50) patients ont eu deux épisodes de soins, huit patients ont eu trois épisodes de soins et un patient a eu quatre épisodes de soins durant la période de collecte de données.

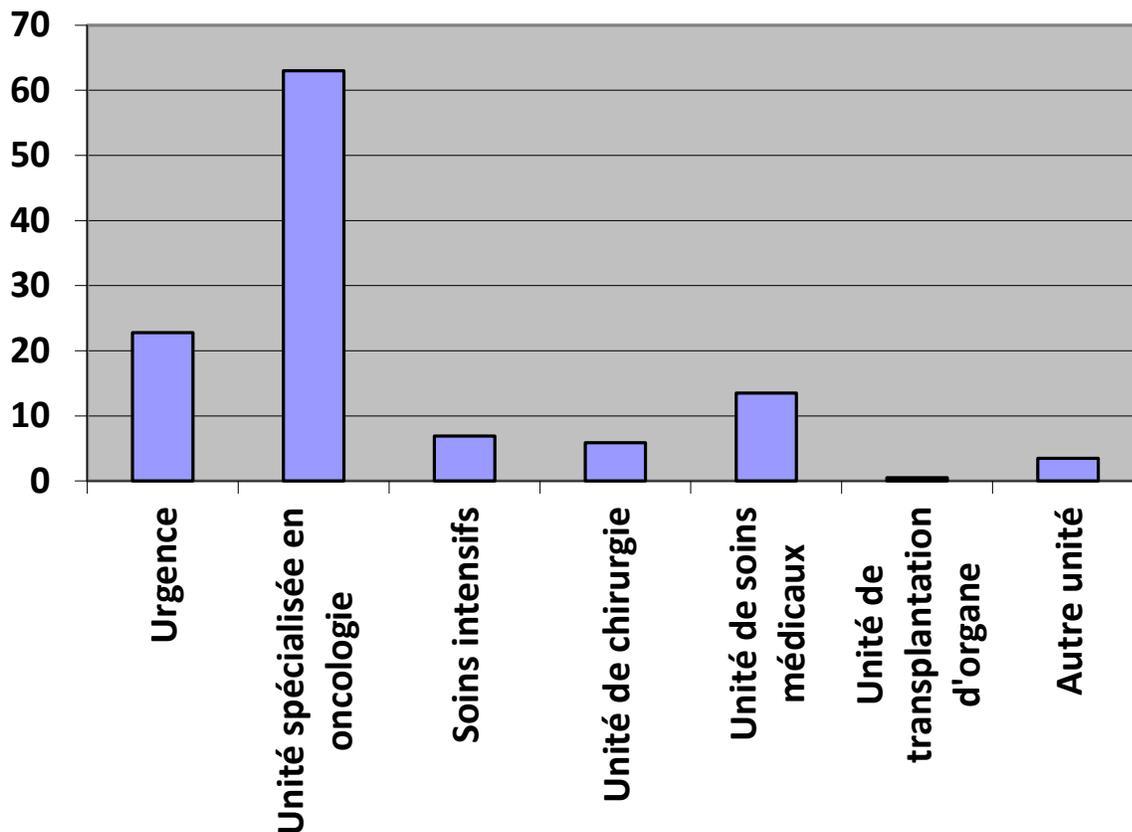
Le tableau 2 présente la répartition des raisons d'admission des patients ayant eu recours au filgrastim durant un séjour hospitalier. Pour 42 % des épisodes de soins, la raison d'admission était dans un contexte de complications de nature infectieuse (avec ou sans neutropénie). Il est à noter que les 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, on pouvait noter une culture positive. Cet aspect n'a pas été décrit. Certains patients (150/808 épisodes de soins, 18,6 %) étaient en cours de traitement au filgrastim en prophylaxie primaire ou secondaire lorsqu'ils se sont présentés à l'hôpital.

Tableau 2. Répartition des raisons d'admission des patients ayant reçu du filgrastim

RAISONS D'ADMISSION	NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS PGTM (N = 808)
Complication de nature infectieuse	341 (42,2 %)
Administration de chimiothérapie ou investigation de cancer	192 (23,8 %)
Collecte de cellules souches / greffe de moelle / suivi de greffe	62 (7,7 %)
Complication non infectieuse (diminution de l'état général / sub-occlusion / diarrhée / thrombose veineuse profonde, etc.)	190 (23,6 %)
Autres (ex. : admission de nature chirurgicale)	23 (2,8 %)

La date de la dernière chimiothérapie de 646 épisodes de soins (80 %) a été répertoriée. Le délai moyen entre le dernier cycle de chimiothérapie et l'admission d'un patient se chiffrait à 7,88 jours (temps médian de sept jours). Cette valeur ne tenait pas compte des patients qui se sont présentés à l'hôpital sans avoir reçu de chimiothérapie au cours des 30 jours précédant leur admission ni des patients recevant une chimiothérapie orale, de façon cyclique ou en continu.

Figure 1 : Pourcentage des épisodes de soins pendant lesquels au moins une dose de filgrastim a été administrée sur une unité de soins donnée pour la population adulte (N = 808 épisodes de soins). La somme des pourcentages est plus élevée que 100 % car, dans un même épisode de soins, les patients pouvaient avoir reçu des doses à plusieurs endroits.



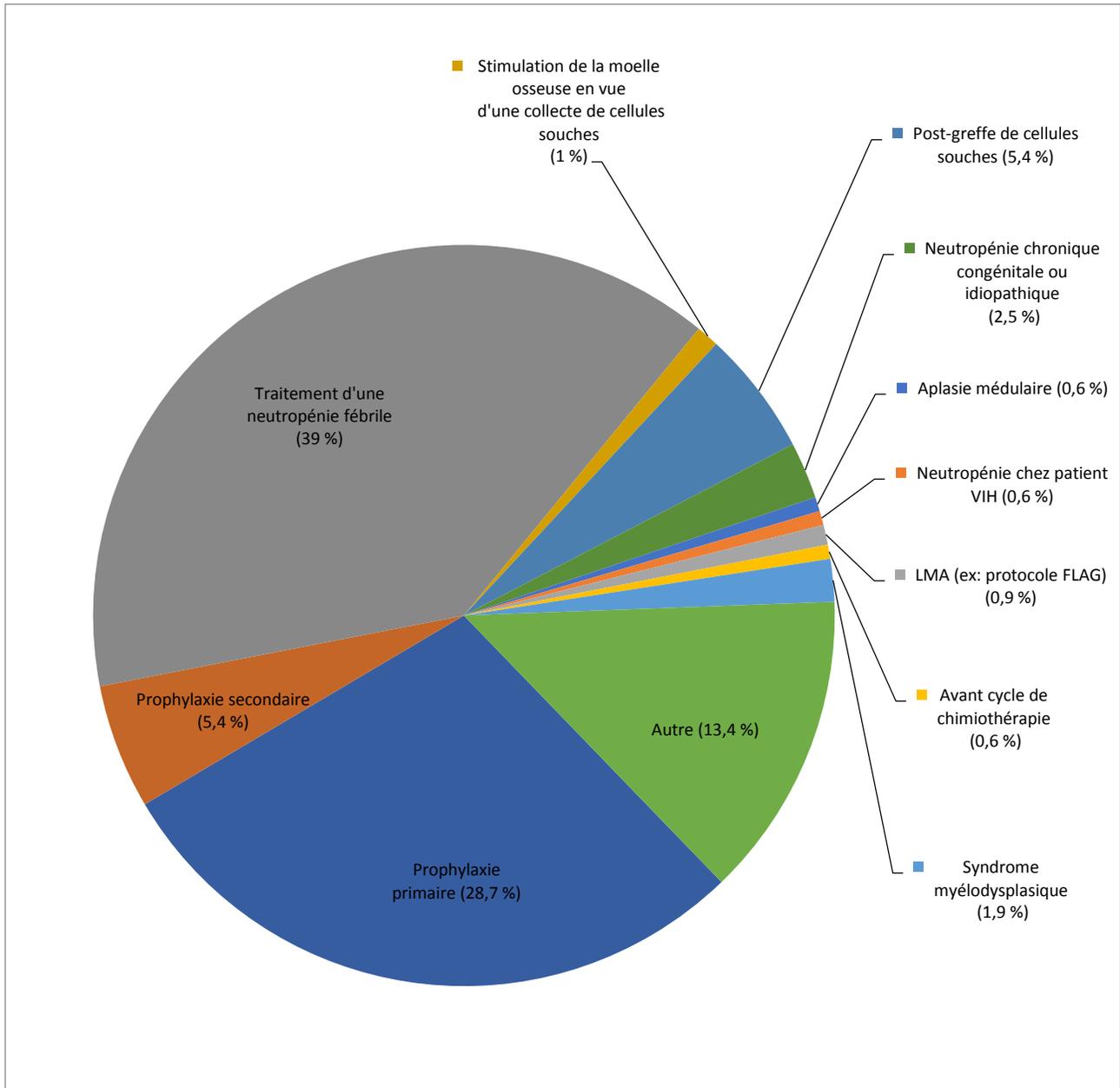
Peu importe leur raison initiale de consultation, que ce soit pour une complication de nature infectieuse ou non, pour une administration de chimiothérapie (avec ou sans investigation préalable), pour une greffe ou autre, les patients ont été traités majoritairement à l'urgence (22,5 % des épisodes de soins) ou sur une unité spécialisée en oncologie d'un CHU (63,1 % des épisodes de soins). Des doses de filgrastim ont également été administrées à l'unité de soins intensifs lors de 55 épisodes de soins (6,8 %).

Seulement 22,5 % (182) des patients ont reçu une dose à l'urgence. La plupart d'entre eux ont donc rapidement été transférés à l'unité de soins. Environ 91 % des patients à l'étude ont dû être ou étaient déjà hospitalisés au moment de recevoir leurs doses de filgrastim, alors que 9,3 % n'en ont reçu qu'à l'urgence (puis ils ont soit reçu leur congé de l'hôpital soit été transférés à l'unité de soins, et l'administration de filgrastim n'a pas été poursuivie à la suite de leur admission).

SECTION 3. RÉSULTATS POUR LA POPULATION ADULTE : INDICATIONS DU FILGRASTIM

La figure 2 ainsi que le tableau 3 présentent la répartition des raisons pour lesquelles le filgrastim a été prescrit au cours d'une année dans les CHU du Québec.

Figure 2. Indications de traitement pour la population adulte ayant reçu le filgrastim dans un CHU du Québec entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015 (N = 808)



Dans 315 épisodes de soins étudiés (38,9 % des cas) (figure 2), le traitement d'une NF était la principale indication de l'utilisation du filgrastim, alors que la prophylaxie, primaire ou secondaire, était la principale indication dans 276 cas (34,1 %). La proportion la plus élevée d'épisodes de soins liés à la NF étudiés dans cette analyse est liée à l'échantillonnage (voir note explicative à la page 10 ou dans le protocole complet de l'AD au www.pgtm.ca). Pour les besoins de la collecte, le traitement prophylactique au filgrastim qui avait été amorcé en externe ou qui avait déjà été prévu était considéré comme tel, alors que le traitement d'un patient qui recevait du filgrastim en prophylaxie avant son admission, mais dont la prescription a été modifiée (augmentation du nombre de doses ou de la teneur prévue en raison d'une NF), a vu l'indication du filgrastim être remplacée par « traitement d'une NF ». L'utilisation du filgrastim per-hospit pour les autres indications reconnues par la RAMQ (stimulation de la moelle en vue d'une greffe, post-greffe, neutropénie chronique congénitale, aplasie médullaire grave, neutropénie chez un patient traité pour le VIH et traitement d'appoint d'une leucémie myéloïde aigüe (LMA)) oscillait entre 0,6 % et 5,4 % des épisodes de soins.

L'utilisation de la molécule pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (15 épisodes de soins [1,9 %]) entre dans une zone grise; ce syndrome pouvant être considéré comme une neutropénie chronique, le filgrastim est habituellement remboursé par la RAMQ au moyen du programme « patient d'exception ». Dans 108 épisodes de soins (13,4 %), le filgrastim a été utilisé pour une indication autre que celles habituellement reconnues pour ce médicament, soit pour le traitement d'une neutropénie afebrile (souvent iatrogène) ou pour faire augmenter le nombre de neutrophiles avant la chimiothérapie suivante ou avant une autre procédure (ex. : chirurgie, examen, biopsie, etc.).

Tableau 3. Répartition des « modalités d'utilisation » du filgrastim pour la population adulte

MODALITÉS DE PRESCRIPTION	NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS PGTM (N = 808)
<i>Ordonnance prérédigée</i>	
Dans le cadre d'un protocole de recherche multicentrique (étude)	1 (0,1 %)
Hors 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	6 (0,7 %)
Dans le cadre d'un protocole de traitement autorisé dans l'établissement selon des critères ou règles d'utilisation approuvés localement	198 (24,5 %)
<i>Ordonnance manuscrite</i>	
Pour usage clinique; hors du cadre du protocole de recherche et sans critère ni règle d'utilisation définis	603 (74,6 %)

La modalité d'utilisation du filgrastim faisait référence à la façon dont le traitement avait été prescrit, soit sur une feuille d'ordonnance prérédigée ou sur une ordonnance manuscrite. Dans le cas d'une ordonnance

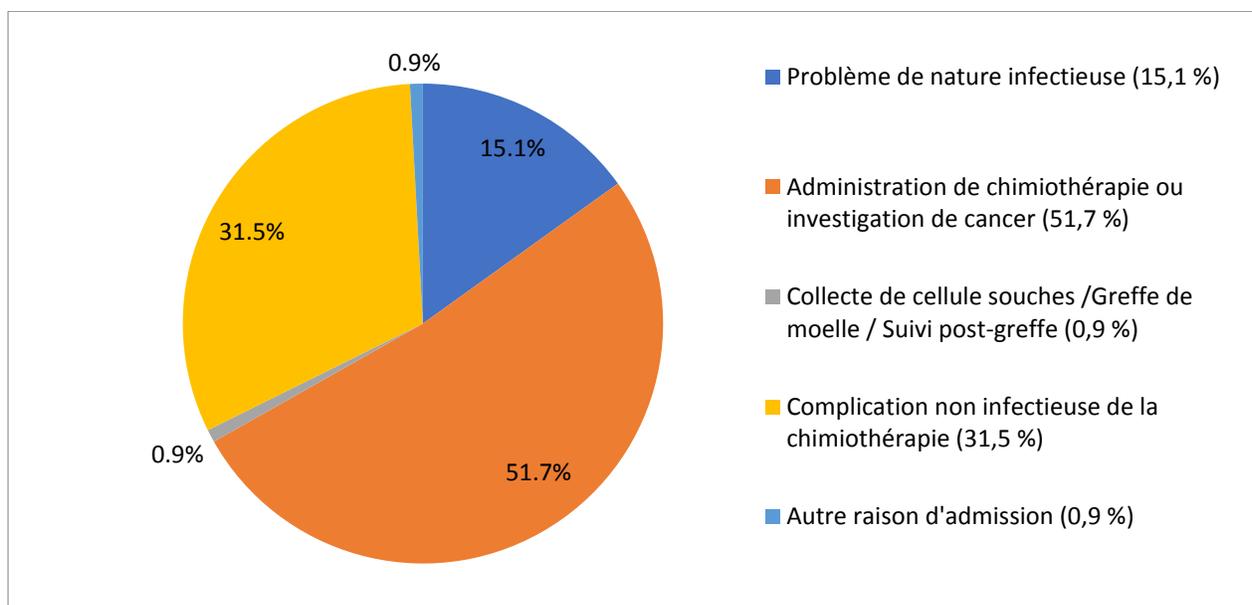
prérédigée, la prescription pouvait avoir été faite soit dans le cadre d'une étude clinique (un épisode de soins [0,1 %]), soit hors du cadre d'une étude clinique mais selon un plan de traitement identique à celui d'un protocole de recherche qui est terminé et reconnu dans la pratique actuelle (six épisodes de soins [0,7 %]), soit dans le cadre d'un protocole de traitement autorisé dans l'établissement selon des critères ou règles d'utilisation approuvés localement (198 épisodes de soins [24,5 %]). Les ordonnances manuscrites de filgrastim étaient considérées comme étant destinées à un usage clinique, hors du cadre du protocole de recherche ou sans critère ni règle d'utilisation définis (603 épisodes de soins [74,6 %]). Ce chiffre semble imposant. Cependant, il inclut les ordonnances manuscrites de filgrastim prescrites à l'urgence ou à l'unité de soins en continuité d'une prophylaxie prescrite en clinique externe selon les règles lorsque le patient doit revenir à l'hôpital pour des complications à la suite d'une chimiothérapie.

3.1. Utilisation du filgrastim en prophylaxie d'une neutropénie

3.1.1. Prophylaxie primaire

Des patients ont reçu du filgrastim en prophylaxie primaire dans 232 épisodes de soins au cours de la période de collecte. Deux grandes catégories de patients ont été prises en considération pour cette section : les patients admis pour recevoir un traitement de chimiothérapie et qui ont été libérés de l'hôpital après avoir reçu quelques doses de filgrastim et les patients ayant reçu leur traitement de chimiothérapie en clinique externe et qui sont revenus à l'hôpital après quelques jours pour quelque raison que ce soit. Environ la moitié des épisodes de soins ont été compilés pour des patients entrant dans la première catégorie, soit 120 de ces épisodes de soins (51,7 %). Des hospitalisations pour un problème de nature infectieuse ont été répertoriées pour 15,1 % des épisodes de soins (N = 35), alors que 31,5 % des cas portaient sur des complications non infectieuses de la chimiothérapie

Figure 3. Raisons d'admission de la population adulte ayant reçu le filgrastim en prophylaxie PRIMAIRE durant un séjour hospitalier entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015 (en pourcentage d'épisodes de soins) - (N = 232)



La date de la dernière chimiothérapie de 226 épisodes de soins (97,4 %) a été répertoriée. Le délai moyen entre le dernier cycle de chimiothérapie et l'admission d'un patient se chiffrait à 5,81 jours (temps médian 5 jours). Cette valeur ne tenait pas compte des patients qui étaient réadmis pour recevoir un nouveau cycle de chimiothérapie ni de ceux qui se sont présentés à l'hôpital sans avoir reçu de traitement de chimiothérapie depuis plus de 30 jours pour différentes raisons ni des patients recevant une chimiothérapie orale, de façon cyclique ou en continu.

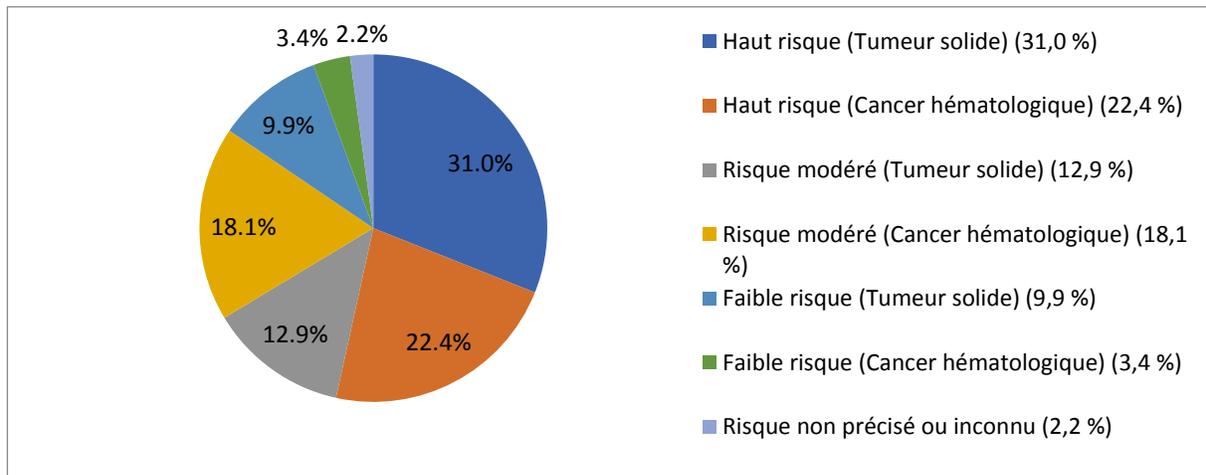
Dans environ le tiers de ces 226 épisodes de soins (79 épisodes, soit 34,1 %) l'administration de filgrastim avait été amorcée à domicile avant que le patient ne se présente à l'hôpital et dans 102 épisodes de soins (44 %), le filgrastim a été poursuivi après le congé de l'hôpital.

Tableau 4. Nombre de doses de filgrastim reçues en prophylaxie PRIMAIRE (N = 232)

	À l'hôpital	En externe	Total
Moyenne	4,04	3,10	7,13
Médiane	3	2	7

La grande majorité des patients ont reçu le filgrastim sur une unité de soins oncologiques (168 épisodes de soins [74,4 %]) ou à l'urgence (41 épisodes de soins [17,7 %]) ou aux soins intensifs (11 épisodes de soins [4,7 %]). Dans 23 des 41 épisodes de soins durant lesquels des doses de filgrastim ont été données à l'urgence, le patient a eu son congé de l'hôpital par la suite ou a été hospitalisé, mais sans recevoir de doses de filgrastim supplémentaires.

Figure 4. Contexte / motif d'utilisation du filgrastim en prophylaxie PRIMAIRE d'une neutropénie pour la population adulte hospitalisée dans un CHU au Québec (en pourcentage d'épisodes de soins) – (N = 232)



Il y a plus de 20 ans, lorsque le filgrastim a été ajouté aux listes de médicaments, le libellé de son utilisation en prophylaxie primaire mentionnait un risque de NF qui devait se chiffrer à au moins 40 %, et cette valeur n'a pas été modifiée depuis lors. Au fil des ans, la publication de plusieurs études portant sur différentes chimiothérapies pour le traitement de plusieurs types de cancer a permis d'évaluer le risque de NF et d'hospitalisation qui en découlait. Afin d'éviter cette complication souvent plus coûteuse que l'administration du filgrastim, le niveau de risque justifiant l'utilisation du filgrastim en prophylaxie

primaire a été établi à ($\geq 20\%$). Cette valeur est utilisée par le CCO, le GEOQ, l'ASCO et le NCCN, tel que nous l'avons mentionné au début du document et a été retenue pour les fins de cette analyse. D'après les informations colligées et rapportées à la figure 4, lors de 124 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 72 (31 %) pour le traitement d'une tumeur solide et 52 (22,4 %) pour le traitement d'un cancer hématologique.

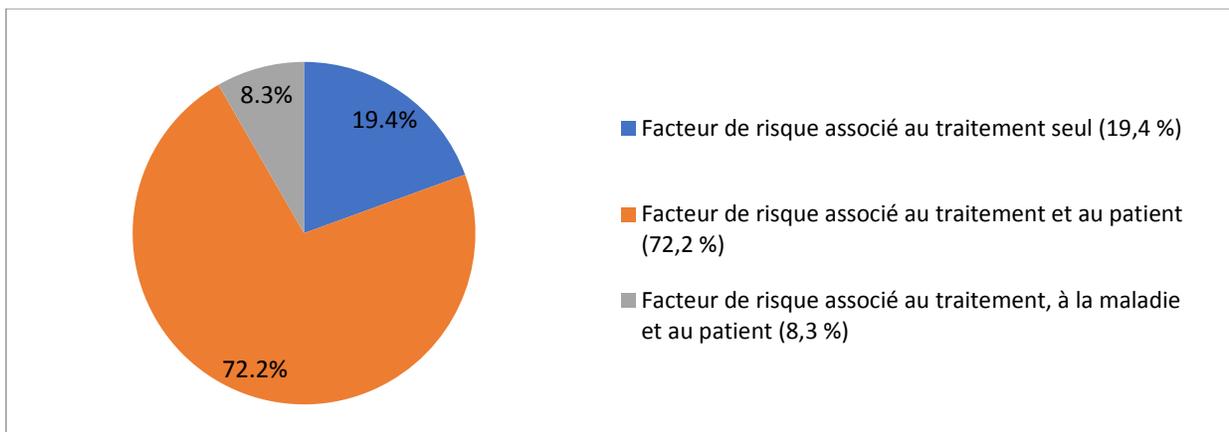
De plus, lors de 30 épisodes de soins (12,9 %), les patients présentaient un risque modéré (10 à 20 %) de développer une NF à la suite d'un traitement d'une tumeur solide et 42 (18,1 %) à la suite d'un traitement d'un cancer hématologique. Pour 31 épisodes de soins (13,3 %), les patients avaient reçu une prophylaxie primaire à la suite d'un traitement associé à un faible risque (moins de 10 %) de NF.

Pour les patients recevant un protocole modérément myélosuppresseif, il est indiqué de donner du filgrastim en prophylaxie primaire lorsqu'ils présentent en outre au moins un facteur de risque, qu'il soit associé à la maladie ou au patient.

Dans le document de 2016 du CCO portant sur les recommandations de l'usage du filgrastim en prophylaxie primaire, les facteurs de risque associés au patient sont décrits en fonction de la qualité de la littérature scientifique qui appuie l'utilisation du filgrastim lors d'une chimiothérapie modérément myélosuppresseive⁴. Les facteurs de risque ayant un niveau de preuve modéré à élevé sont les suivants : un patient ayant reçu beaucoup de chimiothérapie antérieurement, de l'irradiation à la moelle épinière, âgé de plus de 65 ans, avec un statut de performance faible, une albumine basse, des comorbidités pulmonaires, cardiaques ou hépatiques ou un diabète mellitus. Quant aux facteurs de risque liés à la maladie, on retrouve l'envahissement de la moelle par la tumeur, une neutropénie préexistante et un cancer avancé, mais l'information sur ces deux dernières conditions est moins abondante.

La figure 5 détaille les facteurs de risque présents au cours des 72 épisodes de soins pour les patients qui ont reçu une chimiothérapie modérément myélosuppresseive. Un patient pouvait avoir un ou plusieurs facteurs de risque :

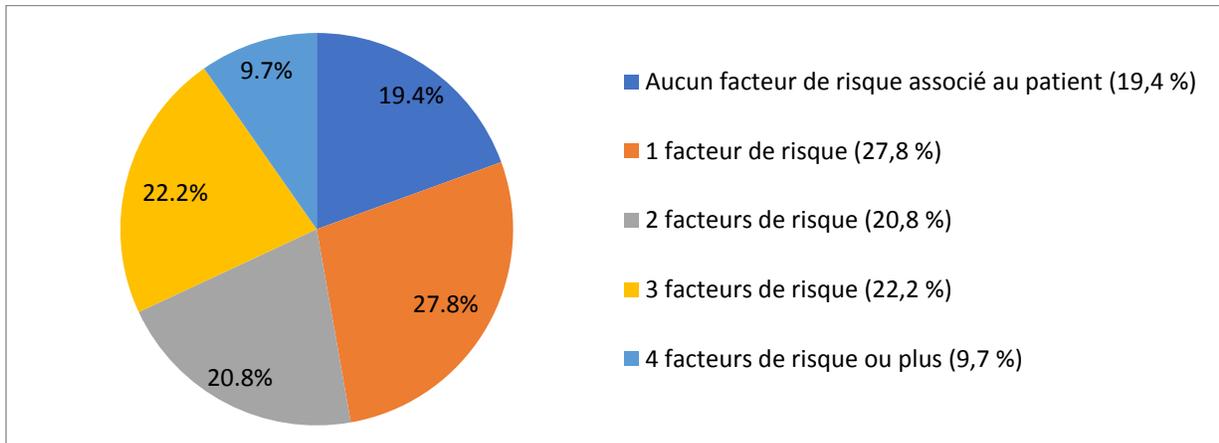
Figure 5. Facteurs de risque pour les patients recevant une chimiothérapie associée à un risque modéré (10-20 %) de NF (en pourcentage d'épisodes de soins) - (N = 72)



Selon les figures 4, 5 et 6, il y a eu 72 épisodes de soins pour des patients présentant un risque modéré de développer une NF (tumeur solide ou cancer hématologique) : dans 52 de ces épisodes (72,2 %), les patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque associés au patient et dans 6 (8,3 %), les patients

avaient un risque dû à la maladie en plus d'avoir un risque associé au patient lui-même. Lors de 14 épisodes de soins (19,4 %), aucun facteur de risque autre que celui de recevoir une chimiothérapie modérément myélosuppressive n'a pu être répertorié. Pour les facteurs de risque associés aux patients pour une chimiothérapie modérément myélosuppressive, tel que l'illustre la figure 6, la majorité d'entre eux (80,6 %) présentait au moins un autre facteur de risques associés.

Figure 6. Nombre de facteurs de risque associés au patient dans la population adulte hospitalisée dans un CHU du Québec et recevant du filgrastim en prophylaxie PRIMAIRE d'une NF en combinaison avec une chimiothérapie modérément myélosuppressive (en pourcentage d'épisodes de soins) – (N=72)



Dans cette analyse, l'âge égal ou supérieur à 65 ans est sans surprise le facteur de risque lié au patient le plus fréquent. Dans la population étudiée, ce facteur de risque était présent dans 36 des épisodes de soins (50 %). Le fait d'avoir reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieurement (14 épisodes [19,4 %]) était également un facteur de risque significatif dans cette analyse. Dans la catégorie de risque intermédiaire, selon le CCO, on trouve un pauvre statut de performance (ECOG 2 ou plus) (16 épisodes [22,2 %]). Étonnamment, une plaie ouverte (10 épisodes [13,9 %]) ou une infection active (16 épisodes [22,2 %]) ainsi qu'un pauvre état nutritionnel (17 épisodes [23,6 %]), sont peu décrits dans la littérature médicale alors qu'une chirurgie récente n'est même pas répertoriée comme facteur de risque.

Quant à l'utilisation du filgrastim à la suite d'une chimiothérapie entraînant un faible risque de NF (< 10 %), il a été utilisé dans 31 épisodes de soins, 23 (10 %) pour des patients traités pour une tumeur solide et huit (3,5 %) pour des patients traités pour un cancer hématologique (figure 4). Au cours de 27 épisodes de soins (87 %), les patients avaient au moins un facteur de risque associé au patient lui-même, les plus fréquents étant l'âge (18 épisodes [58 %]), une chimiothérapie ou radiothérapie antérieure (11 épisodes [35,5 %]) et un pauvre état nutritionnel (9 épisodes [29 %]).

Au cours ou à la suite des 232 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 81 situations (35 %), 44 d'entre elles pour des patients ayant reçu une chimiothérapie associée à un risque élevé de NF, trente pour des patients ayant reçu une chimiothérapie associée à un risque modéré de NF et à sept reprises pour des patients ayant reçu une chimiothérapie associée à un faible risque de NF. Jusqu'à 5 facteurs de risque étaient présents pour ces sept patients à faible risque mais qui ont développé une NF malgré l'usage du filgrastim. Pour 6 d'entre eux l'âge égal ou supérieur à 65 ans est présent, couplé ou non à une chimiothérapie ou radiothérapie reçue antérieurement pour trois d'entre eux, facteur de risque jugé significatif pour cette analyse.

Il est intéressant de noter qu'une prophylaxie composée d'antibiotiques, d'antiviraux ou d'antifongiques a été prescrite dans 38 des épisodes de soins (38/232, 16,4 %) au cours desquels les patients avaient reçu une prophylaxie primaire avec du filgrastim; dans 23 des situations le traitement prophylactique a été amorcé durant le séjour hospitalier, alors que pour dix cas, il avait été entrepris avant l'hospitalisation (l'amorce de la prophylaxie de cinq patients n'a pas été répertoriée).

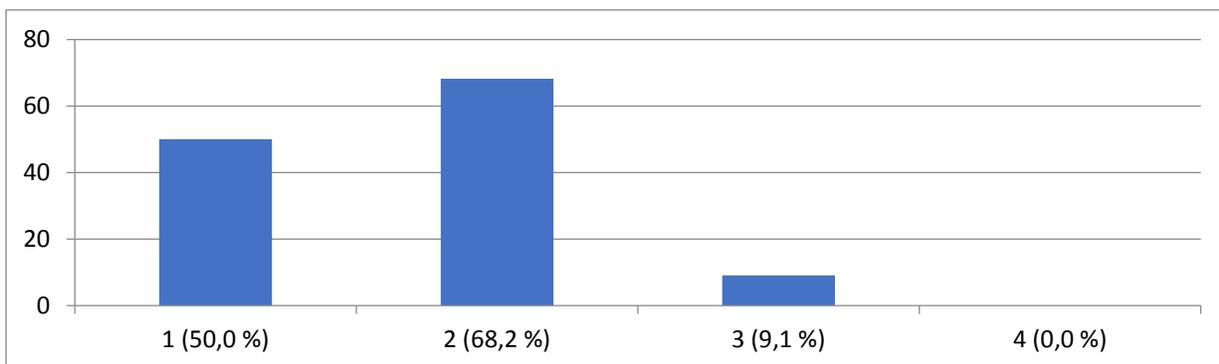
Selon les notes numérisées trouvées dans les dossiers des patients seulement, une antibioprophyllaxie a été donnée dans 28 des 232 épisodes de soins (12,0 %), dans 16 épisodes de soins (7 %) une prophylaxie antivirale a été donnée et dans 12 cas (5,2 %), une prophylaxie antifongique (certains patients pouvaient avoir reçu une combinaison de prophylaxie antibiotique ± antivirale ± antifongique).

L'antimicrobien le plus prescrit en prophylaxie durant la collecte de données (19/28) était le Triméthoprime / Sulfaméthoxazole bien que le GCSF Working group favorise une fluoroquinolone attestant la toxicité hématologique associée aux sulfonamides. Cependant, ce choix ne s'applique pas à une chimiothérapie à base de fludarabine afin d'éviter une pneumonie à Jiroveci. Du côté des antiviraux, selon les données numérisées au dossier des patients, l'acyclovir (9 épisodes de soins) et le valacyclovir (8 épisodes de soins) ont été les plus prescrits, alors que le fluconazole (8 épisodes de soins) était l'antifongique le plus souvent trouvé dans le dossier médical de cette population.

3.1.2. Prophylaxie secondaire

Selon la figure 2 (à la page 14), dans 44 épisodes de soins (5,4 %), les patients ont utilisé le filgrastim en prophylaxie secondaire, soit 26 épisodes pour des patients présentant une tumeur solide et 18 épisodes pour des patients avec un cancer hématologique (principalement des lymphomes).

Figure 7. Pourcentage des épisodes de soins pour lesquels une ou l'autre des raisons justifiant l'utilisation du filgrastim en prophylaxie SECONDAIRE d'une NF a été identifiée pour la population hospitalisée dans un CHU au Québec (N = 44) (Notez que plus d'une raison pouvait expliquer l'utilisation de filgrastim en prophylaxie secondaire)



- 1- Le patient avait présenté une complication neutropénique (infection) lors d'un cycle antérieur de chimiothérapie.
- 2- Le patient avait présenté une neutropénie à la suite d'un cycle antérieur d'une chimiothérapie.
- 3- Le patient a présenté un retard dans l'administration de ses traitements ou une diminution des doses de chimiothérapie.
- 4- Le patient recevant une prophylaxie secondaire pour une condition médicale non oncologique ayant déjà présenté une complication neutropénique (infection) ou une neutropénie liée à sa condition ou à son traitement.

Sur les 44 épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim en prophylaxie secondaire à l'hôpital, il y en a eu 22 (50 %) pour des patients qui avaient présenté une complication neutropénique lors d'un cycle antérieur de chimiothérapie. Dans sept de ces cas, cette complication avait entraîné une diminution de la dose ou de la fréquence d'administration de la chimiothérapie. Le filgrastim a également été utilisé en prophylaxie secondaire au cours de 30 épisodes de soins (68 %) chez des patients qui avaient développé une neutropénie à la suite d'un cycle antérieur de chimiothérapie et dans 22 épisodes pour des patients qui avaient une numération des neutrophiles inférieure à 0,5. Malgré l'usage de filgrastim en prophylaxie secondaire, on note que, parmi les cas décrits, il y a eu 21 situations (47,7 %) pour lesquelles les patients ont tout de même développé une infection ou ont dû être hospitalisés pour une NF.

3.2. Utilisation du filgrastim pour traiter une neutropénie fébrile

Le PGTM n'a pas répertorié le nombre de patients traités par chimiothérapie durant la période de collecte de données ni fait de distinction à savoir si la NF est apparue à la suite du premier cycle de chimiothérapie ou d'un cycle subséquent, il n'a pas non plus noté si les patients affectés recevaient une chimiothérapie au stade métastatique ou non. Il est donc impossible d'établir le taux de NF dans ces cas. Cependant, les détails concernant le nombre de patients traités avec le filgrastim durant leur séjour hospitalier pour une tumeur solide ou un cancer hématologique sont disponibles (tableau 5).

Tableau 5. Nombre d'épisodes de soins au cours desquels les patients ont reçu le filgrastim pour traiter une NF durant leur séjour hospitalier en fonction du type de cancer

TYPE DE CANCER	NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS (N = 315)
Tumeur solide	155 (49,2 %)
Cancer hématologique	123 (39,0 %)
Autre (NF non associée à un traitement de chimiothérapie)	37 (11,7 %)

À l'aide de la base de données MedÉcho, nous avons répertorié 1123 épisodes de soins au cours desquels des patients ont reçu le code diagnostique D70.0 pendant la période de collecte dans l'ensemble des CHU. Le code diagnostique D70.0 (comme diagnostic d'hospitalisation primaire ou secondaire) est utilisé par les archivistes des centres hospitaliers pour identifier une NF.

Afin d'estimer le pourcentage de patients qui ont souffert d'une NF et qui ont été traités avec du filgrastim en plus d'un traitement antibiotique pendant la période de collecte des données, le PGTM a choisi en outre d'utiliser la base de données MedÉcho pour croiser les résultats avec les bases de données de la pharmacie de chacun des CHU (tableau 6).

Ce croisement a permis de répertorier 591 épisodes de NF au cours desquels du filgrastim a été prescrit aux patients (52,6 % des épisodes de NF). Par contre, certains de ces patients ont reçu du filgrastim pour une indication autre que celle de la NF (par exemple, amorce ou poursuite d'un traitement prophylactique déjà prévu). En fonction du protocole, nous avons examiné plus attentivement tous les dossiers des patients dans cette situation jusqu'à concurrence de 100 dossiers-patients par CHU, si bien que 379 de ces patients ont été étudiés plus en profondeur. Tel que nous l'avons mentionné plus haut, pour les besoins de

la collecte, le traitement prophylactique au filgrastim d'un patient qui avait été amorcé en externe ou qui avait déjà été prévu était considéré comme tel, alors que le traitement d'un patient qui ne recevait pas de filgrastim en externe avant son admission ou dont la prescription de filgrastim n'était pas prévue ou encore qui recevait du filgrastim en prophylaxie avant son admission, mais dont la prescription a été modifiée (augmentation du nombre de doses ou de la teneur prévue en raison d'une NF), a vu l'indication du filgrastim être identifiée comme « traitement d'une NF ». Des 379 épisodes de soins, 315 ont été pour le traitement d'une NF, l'indication du filgrastim des autres dossiers ayant été changée pour mieux correspondre à la situation.

Tableau 6a. Population adulte recevant le filgrastim pour traiter une NF

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION TOTALE DES CHU	NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS
Nombre total d'hospitalisations pour une NF	1123*
Nombre total d'hospitalisations pour une NF au cours desquelles les patients ont reçu du filgrastim	591*

*Ces données font références à tous les dossiers répertoriés avant l'échantillonnage.

Tableau 6b. 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 ÉTUDIÉE	NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS (N = 315)
Patients recevant le filgrastim en prophylaxie avant d'être hospitalisés pour une NF	70 (22,2 %)
Patients recevant un antibiotique* en prophylaxie avant d'être traités pour une NF	38 (12,1 %)
Patients recevant un antiviral** en prophylaxie avant d'être traités pour une NF	21 (6,7 %)
Patients recevant un antifongique*** en prophylaxie avant d'être traités pour une NF	14 (4,4 %)

* Ciprofloxacine; triméthoprim / sulfaméthoxazole; lévofloxacine; autre

** Acyclovir; valacyclovir; famciclovir; autre

*** Fluconazole; posaconazole; autre

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 ou si le patient présente un autre facteur de risque de mauvaise évolution clinique à la suite d'une NF ou d'une infection selon l'ASCO¹⁰. Cette utilisation pourrait être envisagée pour les patients présentant des complications infectieuses significatives, telles qu'une infection fongique invasive, une pneumonie ou une infection progressive¹³. Il est intéressant de constater que pour 245 épisodes de soins, les patients ont débuté un traitement au filgrastim après leur admission à l'hôpital pour une NF.

Les tableaux qui suivent nous renseignent sur l'utilisation du filgrastim dans ce contexte et différents éléments pouvant justifier son utilisation pour traiter une NF (tableaux 7, 8 et 9).

Tableau 7. Nombre d'épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim pour traiter une NF en fonction du niveau de risque du traitement de chimiothérapie et de la présence ou de l'absence de prophylaxie par le filgrastim (N = 315)

	TMEUR SOLIDE		CANCER HÉMATOLOGIQUE	
Niveau de risque de NF du protocole de chimiothérapie	Filgrastim prophylactique	Absence de filgrastim prophylactique	Filgrastim prophylactique	Absence de filgrastim prophylactique
Risque élevé	18 (5,7 %)	42 (13,3 %)	17 (5,4 %)	29 (9,2 %)
Risque modéré	2 (0,6 %)	38 (12,1 %)	19 (6,0 %)	27 (8,6 %)
Risque faible	4 (1,3 %)	49 (15,6 %)	3 (1,0 %)	11 (3,5 %)
Ne sait pas (risque non déterminé)	0	2 (0,6 %)	4 (1,3 %)	13 (4,1 %)
Autre (NF non associée à un traitement de chimiothérapie)	37 (11,8 %)*			

*Dans trois de ces 37 épisodes de soins, le patient recevait du filgrastim en prophylaxie avant d'être hospitalisés pour le traitement d'une NF.

Les tableaux suivants 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 260 épisodes de soins (82,5 %). Il est à noter que bien que l'AD ait été réalisée en mode rétrospectif, les facteurs de risque ont pu être évalués relativement objectivement dans les dossiers médicaux.

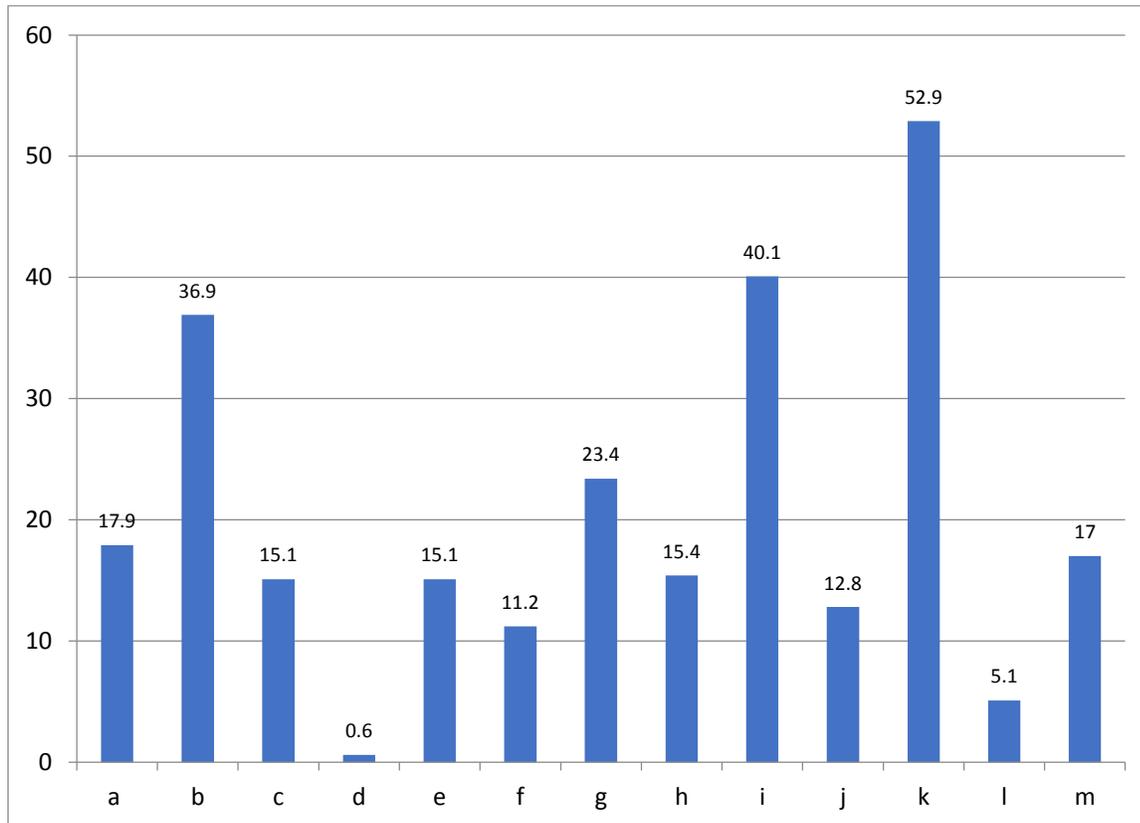
Tableau 8. Nombre de facteurs de risque par épisode de soins.

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS PGTM (N = 315)
Patients présentant au moins 1 facteur de risque de mauvais pronostic d'une NF [#]	260 (82,5 %)
Patients présentant 1 facteur de risque de mauvais pronostic d'une NF	31 (9,8 %)
Patients présentant 2 facteurs de risque de mauvais pronostic d'une NF	63 (20,0 %)
Patients présentant 3 facteurs de risque de mauvais pronostic d'une NF	76 (24,1 %)

Patients présentant au moins 4 facteurs de risque de mauvais pronostic d'une NF	90 (28,6 %)
--	-------------

#: Cette information manquait ou était introuvable au dossier de 33 épisodes de soins.

Figure 8. Pourcentage d'épisodes de soins comportant des facteurs de risque de mauvais pronostic quant à la population traitée au filgrastim pour une NF et admise dans un CHU au Québec (N = 315)



- 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 âgé de plus de 65 ans
- 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, force est de constater que l'utilisation du filgrastim a permis une récupération de la numération des neutrophiles, et ce, assez rapidement, l'utilisation médiane étant de trois jours.

Tableau 9. Efficacité du traitement au filgrastim pour la population adulte traitée pour une NF
(N = 315)

	NUMÉRATION DES NEUTROPHILES		
	À l'amorce du traitement*	À l'arrêt du traitement**	Au congé de l'hôpital
Inférieure à $0,5 \times 10^9/L$	215 (68,9 %)	34 (10,9 %)	15 (4,8 %)
Entre $0,5$ et $0,9 \times 10^9/L$	47 (15,1 %)	31 (9,9 %)	15 (4,8 %)
Entre $1,0$ et $1,4 \times 10^9/L$	11 (3,5 %)	29 (9,3 %)	15 (4,8 %)
Entre $1,5$ et $1,9 \times 10^9/L$	4 (1,3 %)	27 (8,7 %)	28 (8,9 %)
Supérieure ou égale à $2,0 \times 10^9/L$	4 (1,3 %)	153 (49,0 %)	163 (51,7 %)
Durée moyenne de traitement avec le filgrastim par épisode de soins (médiane)	Moyenne: 4,75 jours (4 jours)		
Durée moyenne de l'hospitalisation par épisode de soins (médiane)	Moyenne: 17,51 jours (8 jours)		
Nombre de décès par NF (%)	13 (4,2 %)		

* Absence de l'information concernant la numération avant le traitement lors de 30 épisodes de soins

** Absence de l'information concernant la numération à l'arrêt du traitement lors de 38 épisodes de soins

Le guide de traitement de l'ASCO recommande de continuer l'administration du filgrastim jusqu'à ce que la NAN soit d'au moins 2 à $3 \times 10^9/L$ ¹⁰ alors que la monographie du produit conseille d'arrêter le traitement si la NAN dépasse $10 \times 10^9/L$ après l'atteinte du nadir. Son utilisation doit s'étaler sur une période maximale de deux semaines. Pour notre population à l'étude, pour 153 épisodes de soins (49 %), le filgrastim a été cessé alors que la valeur de NAN était supérieure ou égale à $2,0 \times 10^9/L$.

Comme montré au tableau 10, le filgrastim a été administré alors que la valeur des neutrophiles du jour était supérieure ou égale à $2 \times 10^9/L$ au cours de 91 épisodes de soins (soit 28,9 % des 315 épisodes de NF évalués) pour un total de 127 doses potentiellement non nécessaires. Il y a également eu 89 doses données alors que la NAN était supérieure ou égale à $3 \times 10^9/L$, 56 doses alors que la NAN était supérieure ou égale à $5 \times 10^9/L$ et 24 doses alors que la NAN était supérieure ou égale à $10 \times 10^9/L$.

Lors des épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim alors que la NAN était supérieure ou égale à $3 \times 10^9/L$ (64 épisodes), la valeur moyenne des neutrophiles à l'arrêt du filgrastim était de 6,89 (Médiane = 4,8). L'écart de la valeur des neutrophiles était de 3,0 à $33,7 \times 10^9/L$ avant la dernière dose de filgrastim reçue.

Tableau 10. 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 ou inconnue.

Valeur des neutrophiles ($\times 10^9/L$)	Supérieure ou égale			
	2	3	5	10
Nombre d'épisodes de soins	91	66	42	17
Nombres de doses filgrastim	127	89	56	24

Au cours des 315 épisodes de soins étudiés, 13 patients sont décédés des suites de complications infectieuses (4 % des épisodes de soins). Trente-et-un (31) autres patients (9,8 %) sont décédés durant leur séjour hospitalier pendant lequel ils avaient été admis pour le traitement d'une NF. Cependant, il a été impossible de déterminer si le décès était dû à une infection ou à une autre raison liée au cancer.

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

L'utilisation du filgrastim est fréquente dans un contexte de transplantation, soit pour la mobilisation de cellules souches, soit comme traitement de soutien après la transplantation (voir section 3.4). Dans cette AD, très peu de patients (N = 8) ont été répertoriés pour avoir utilisé du filgrastim pour la mobilisation de cellules souches (tableau 11).

Tableau 11. Efficacité du traitement au filgrastim en vue d'une collecte de cellules souches dans la population adulte

	NOMBRE DE PATIENTS PGTM (N = 8)
Nombre de patients ayant nécessité une seule collecte de cellules souches (%)	6 (75 %)
Nombre de patients dont la collecte de cellules souches a été infructueuse (%)	2 (25 %)
Nombre de patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches (%)	7 (87,5 %)

Tableau 12. Nombre moyen de doses de filgrastim reçues lors d'une stimulation de la moelle en vue d'une greffe de cellules souches (N = 8)

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
3,75 (médiane = 3)	5,13 (médiane = 6,5)	8,88 (médiane = 9,5)

À titre indicatif, le délai moyen entre la première dose de filgrastim donnée à l'hôpital et la greffe s'est établie à 96,5 jours (médiane = 89 jours).

3.4. Utilisation du filgrastim administré après une greffe de cellules souches

Cette AD a répertorié 44 épisodes de soins pendant lesquels les patients ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. Il est à noter qu'il n'y a eu qu'un seul épisode de soins pour une greffe par patient. Les figures 9 et 10 présentent les indications de greffes ainsi que le type de greffe.

Figure 9. Indication de greffe de moelle osseuse par épisode de soins à l'étude (N = 44)

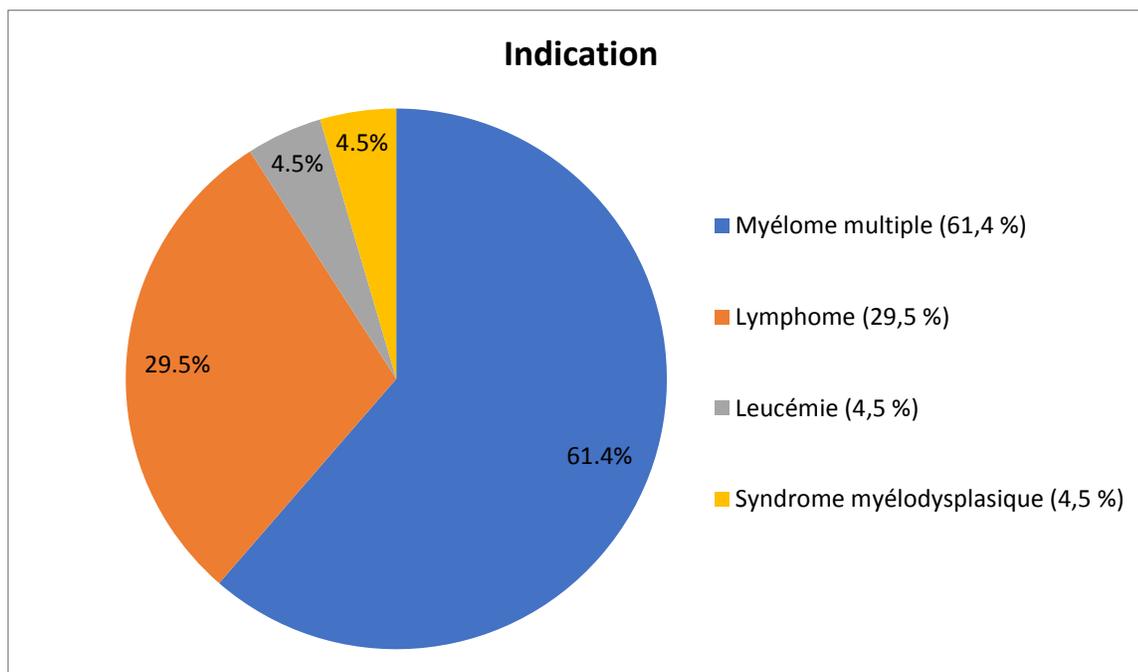


Figure 10. Type de greffe reçu par épisode de soins à l'étude (N = 44)

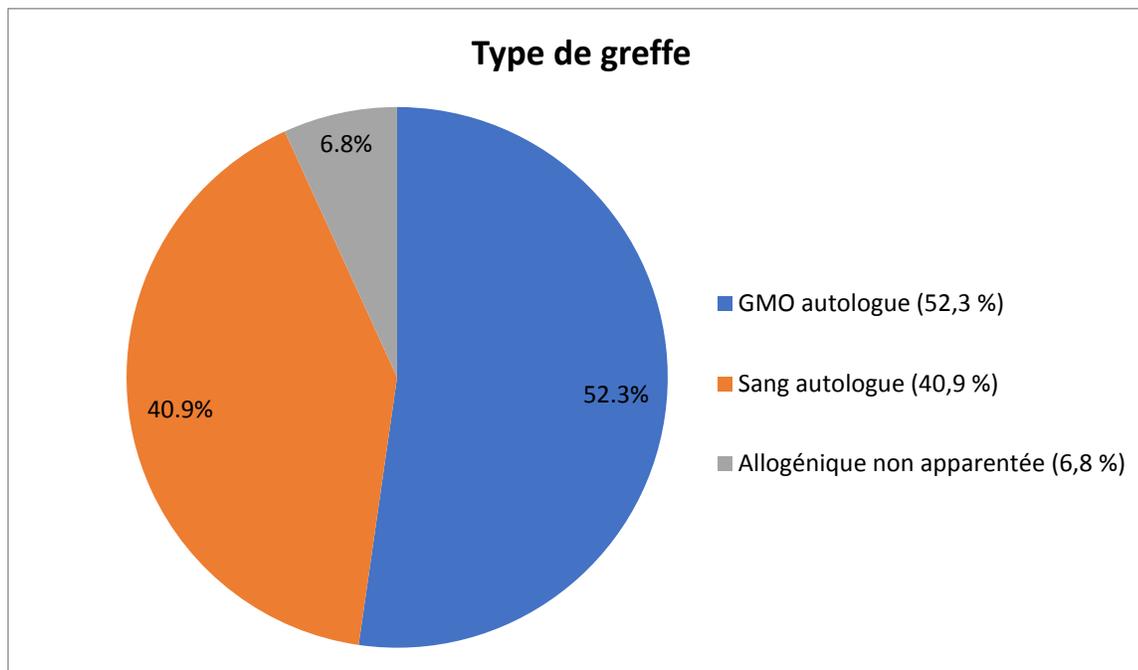


Tableau 13. Numération des neutrophiles lors des épisodes de soins pour les patients traités par filgrastim à la suite d'une greffe de cellules souches (N = 44)

	NUMÉRATION DES NEUTROPHILES		
	À l'amorce du traitement*	À l'arrêt du traitement	Au congé de l'hôpital
Inférieure à 0,5 x 10 ⁹ /L	36 (81,8 %)	2 (4,5 %)	0 (0 %)
Entre 0,5 et 0,9 x 10 ⁹ /L	6 (13,6 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
Entre 1,0 et 1,4 x 10 ⁹ /L	1 (2,3 %)	4 (9,1 %)	5 (11,4 %)
Entre 1,5 et 1,9 x 10 ⁹ /L	0 (0 %)	1 (2,3 %)	4 (9,1 %)
Supérieure ou égale à 2,0 x 10 ⁹ /L	0 (0 %)	36 (81,8 %)**	29 (65,9 %)
Nombre d'épisode de soins au cours desquels les patients ont présenté une NF après une greffe	38 (86,4 %)		
Durée moyenne de traitement avec filgrastim par épisode de soins (médiane)	5,95 jours (6 jours)		
Durée moyenne de l'hospitalisation par épisode de soins (médiane)	25,05 jours (22,5 jours)		
Nombre de décès par NF (%)	2 (4,5 %)		

* Absence de l'information concernant la numération avant le traitement lors d'un épisode de soins

** La valeur moyenne des neutrophiles des 36 patients qui avaient une numération des neutrophiles supérieure à 2,0 à l'arrêt du filgrastim était de 4,9 (médiane de 4,2).

Pour notre population à l'étude, le filgrastim a été cessé lors de 36 épisodes de soins (81,8%) alors que la valeur de NAN des patients était supérieure ou égale à 2,0 x 10⁹/L.

Comme montré au tableau 14, le filgrastim a été administré alors que la valeur des neutrophiles du jour était supérieure ou égale à 2 x 10⁹/L au cours de 22 épisodes de soins (soit 50,0 % des 44 épisodes de soins évalués) pour un total de 25 doses potentiellement non nécessaires. Il y a également eu 14 doses données alors que la NAN était supérieure ou égale à 3 x 10⁹/L, quatre doses alors que la NAN était supérieure ou égale à 5 x 10⁹/L et une dose alors que la NAN était supérieure ou égale à 10 x 10⁹/L.

Lors des épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim alors que la NAN était supérieure ou égale à 3 x 10⁹/L (14 épisodes), la valeur moyenne des neutrophiles à l'arrêt du filgrastim était de 4,9 (médiane = 4,2). L'écart de la valeur des neutrophiles était de 3,0 à 10,6 x 10⁹/L avant la dernière dose de filgrastim reçue.

Tableau 14.

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 ou inconnue.

Valeur des neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	Supérieure ou égale			
	2	3	5	10
Nombre d'épisodes de soins	22	12	3	1
Nombres de doses filgrastim	25	14	4	1

SECTION 4. RÉSULTATS : POSOLOGIE

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 15). Dans quelques épisodes de soins, les patients (N = 8) 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 moelle osseuse ou encore pour la mobilisation de cellules souches du sang périphérique. Enfin, au cours de 20 épisodes de soins, les patients ont reçu une dose différente.

Tableau 15. Posologie du filgrastim pour la population adulte sans égard à l'indication

		NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS PGTM (N = 808)			NOMBRE D'ÉPISODES DE SOINS PGTM (N = 808)
Dose initiale de filgrastim	5 mcg/kg +/- 10 %	780 (96,5 %)	Fréquence initiale*	1 fois par jour	784 (97,0 %)
	10 mcg/kg +/- 10 %	8 (1,0 %)			
	15 mcg/kg +/- 10 %	0 (0 %)		2 fois par jour	7 (0,9 %)
	Autre dose*	20 (2,5 %)			

* Initialement, 17 patients ont reçu le filgrastim selon une autre posologie

Il est possible d'augmenter la dose de filgrastim de 5 mcg/kg par cycle de chimiothérapie, selon la monographie, en fonction de la durée et de la gravité du nadir de la NAN. Cette augmentation de la dose s'est produite dans 31 épisodes de soins sur les 808 étudiés (3,8 %) pour les raisons présentées au tableau 16.

Tableau 16. Variation de la posologie

	ÉPISODES DE SOINS PGTM (N = 31)
Ajustement en fonction des neutrophiles / manque d'efficacité	11 (35,5 %)
Ajustement en fonction du poids	9 (29 %)
Aucune raison spécifiée	7 (22,6 %)
Autre raison	4 (12,9 %)

De façon générale et selon la monographie, les cliniciens des CHU commencent l'administration du filgrastim 24 à 48 heures après la chimiothérapie cytotoxique.

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-chimiothérapeutique, sept à dix jours de prophylaxie semblent suffisants en pratique clinique.

Tableau 17. Nombre de doses reçues en moyenne par la population totale à l'étude (N = 808)

Nombre moyen (médian) de doses reçues durant l'hospitalisation	Moyenne = 4,21 doses (3 doses)
Nombre moyen (médian) de doses prescrites / reçues en externe	Moyenne = 1,47 doses (0 dose)
Nombre total moyen (médian) de doses prescrites / reçues par épisode de soins	Moyenne = 5,68 doses (5 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 cinq jours toutes indications confondues.

Tableau 18 : Nombre de patients ayant poursuivi le filgrastim à l'admission et au départ de l'hôpital (N = 808)

	OUI	NON	NE SAIT PAS
Poursuite d'un traitement amorcé en externe	150 (18,6 %)	657 (81,3 %)	1 (0,1 %)
Poursuivi en externe au congé de l'hôpital	183 (22,6 %)	624 (77,2 %)	1 (0,1 %)

Le filgrastim peut être donné autant à l'hôpital qu'à la maison, selon les situations. Dans notre population à l'étude, 150 patients (18,6 %) avaient amorcé leur traitement prophylactique à domicile avant de recevoir des doses de filgrastim à l'hôpital et 183 patients (22,6 %) ont dû poursuivre le médicament avec quelques doses supplémentaires à leur congé. Le tableau 19 rapporte le nombre total de doses reçues par indication.

Tableau 19. Nombre de doses reçues en moyenne selon l'indication de traitement

Indication (N = 808)	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
Prophylaxie primaire (N = 232)	4,03 (médiane = 3)	3,11 (médiane = 2)	7,14 (médiane = 7)
Prophylaxie secondaire (N = 44)	5,27 (médiane = 3)	3,05 (médiane = 1,5)	8,32 (médiane = 7)
Traitement neutropénie fébrile (N = 315)	4,13 (médiane = 3)	0,62 (médiane = 0)	4,75 (médiane = 4)
Stimulation moelle en vue d'une collecte de cellules souches (N = 8)	3,75 (médiane = 3)	5,13 (médiane = 6,5)	8,88 (médiane = 9,5)
Post-greffe (N = 44)	5,91 (médiane = 6)	0,05 (médiane = 0)	5,95 (médiane = 6)
Autres (N = 165)	3,93 (médiane = 2)	0,56 (médiane = 0)	4,49 (médiane = 3)

Pour les indications de prophylaxie et pré- et post-greffe, le nombre de doses reçues correspond à ce qui est indiqué dans la monographie et habituellement vu en clinique. Il faudra examiner plus en profondeur les indications de traitement de la NF et 108 des 165 indications « autres » qui ne sont pas des indications de traitement approuvées. Ces dernières ainsi que les indications de traitement de la NF pourraient bénéficier d'une utilisation plus judicieuse du filgrastim autant quant au choix de le donner ou non qu'à la durée de traitement.

SECTION 5. ANALYSE ET COMMENTAIRES

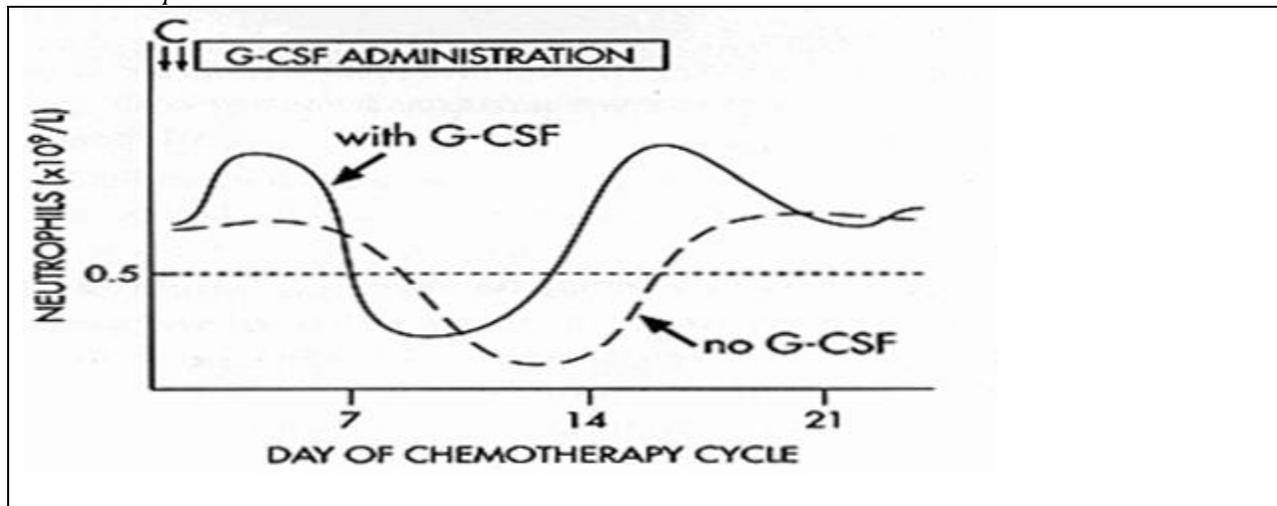
5.1. Généralités

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 patients¹⁴. 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 %¹⁰ et est également utilisée par le CCO et le GEOQ. Cette même valeur a donc été utilisée tout au long de cette analyse.

5.2. Résumé des résultats et discussion

Le risque infectieux après une chimiothérapie est directement corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie¹⁵. 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 11. Le filgrastim permet de raccourcir la durée des neutropénies associées aux traitements de chimiothérapie.

Figure 11. 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>

5.2.1. Filgrastim utilisé pour la prophylaxie **PRIMAIRE** de la neutropénie fébrile

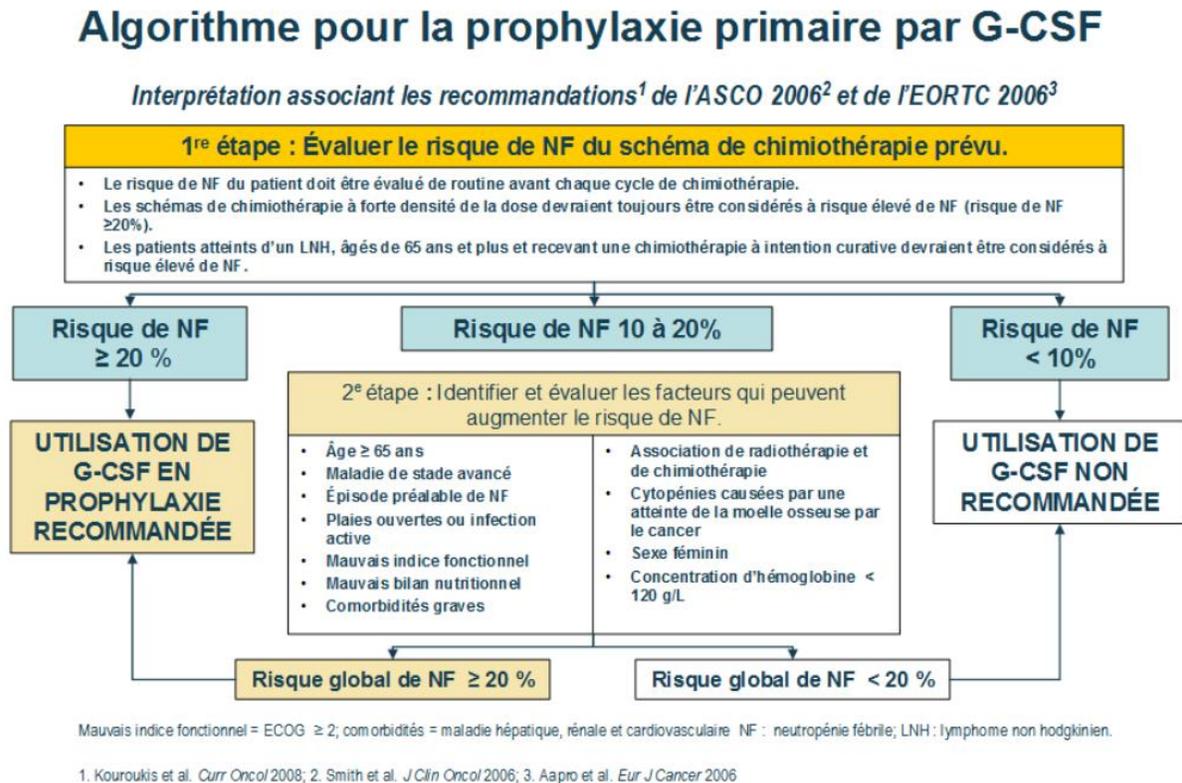
Entre 25 et 40 % des régimes usuels de chimiothérapie entraînent une NF. Celle-ci est fonction de l'intensité de la dose du schéma thérapeutique, de l'histoire de la maladie et de facteurs liés au patient. La NF, qui est associée à des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a comme principale 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 traitements¹⁴. Il a été démontré que le risque de survenue de NF augmentait d'environ 10 % par jour de neutropénie sévère¹⁵.

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 cancer⁴. Les valeurs assignées (voir protocole) combinaient des données provenant d'articles publiés ainsi que d'un consensus d'experts par site tumoral. Elles étaient également appuyées par 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 12) et a également procédé à une classification en fonction des risques de NF en collaboration avec des hémato-oncologues 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.

La figure 12, trouvée sur le site du GEOQ, détaille le contexte d'utilisation du filgrastim en fonction du risque global des patients de développer une NF en cours de traitement. Les recommandations pour l'usage d'une prophylaxie primaire lors de traitements à visée curative sont basées sur le risque d'incidence de NF associé à une chimiothérapie myélosuppressive et sur des critères qui définissent les patients exposés à un risque élevé (âge égal ou supérieur à 65 ans, mauvais statut de performance, épisode antérieur de NF, statut nutritionnel déficient, etc.) (voir liste protocole).

Figure 12. 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. Elles sont utilisées pour plusieurs des protocoles de chimiothérapie listés au tableau de classification du risque de NF du CCO et ceux du GEOQ, et le filgrastim est présent d'emblée sur ces ordonnances. L'AD n'avait pas pour but d'évaluer la conformité de l'utilisation du filgrastim en fonction de l'intensité indiquée sur les sites du GEOQ, du CCO ou de la NCCN.

L'ASCO aborde l'usage du filgrastim en fonction du risque absolu de développer une NF dans le même sens que le CCO et le GEOQ, en tenant également compte des facteurs liés au traitement, au patient ou à sa maladie. L'organisme est d'ailleurs une référence pour l'algorithme présenté à la figure 12. L'ASCO suggère aux cliniciens d'envisager, s'il y a lieu, une chimiothérapie qui ne nécessiterait pas de prophylaxie par le filgrastim et qui se montrerait aussi efficace et sûre, en remplacement d'une chimiothérapie hautement myélosuppressive lorsqu'un tel traitement est disponible¹⁰. Le NCCN présente également une liste de chimiothérapies par site tumoral entraînant un risque élevé et modéré de NF. Il insiste sur le fait que les critères de risque englobent les agents utilisés, leur dose ainsi que la notion de patient naïf à toute chimiothérapie ou traité antérieurement par de multiples chimiothérapies¹². Fait à noter, le NCCN et l'ASCO recommandent l'utilisation de filgrastim pour tout patient considéré comme exposé à un risque élevé indépendamment de l'intention de traitement (curative ou palliative). Cette position n'est pas partagée par le CCO qui ne recommande pas l'usage du filgrastim en prophylaxie lors

de l'administration d'une chimiothérapie à visée palliative. Cette AD n'a pas étudié la visée de traitement. Les recommandations du CCO préconisent l'utilisation du filgrastim lors d'une chimiothérapie à visée curative si l'évaluation du risque de NF le requiert, indépendamment de l'intensité de la chimiothérapie. Le NCCN préconise également une approche individualisée de l'utilisation du filgrastim dans ce contexte. Il met en relief la difficulté de prendre cette décision lorsque la visée thérapeutique est une prolongation de la SG par rapport à une prise en charge des symptômes. Si le risque plus élevé de souffrir d'une NF est causé par les facteurs de risque inhérents au patient, il est raisonnable d'envisager l'utilisation de filgrastim. Cependant, si le niveau de risque est lié à la chimiothérapie utilisée, le NCCN propose d'explorer d'autres choix de traitement ou de réduire la dose si les avantages sont comparables.

L'utilisation du filgrastim lors d'une chimiothérapie modérément myélosuppressive requiert une évaluation plus exhaustive du contexte. En effet, lorsqu'un patient reçoit une chimiothérapie modérément myélosuppressive (risque de NF compris entre 10 et 20 %), le filgrastim peut être indiqué en présence d'au moins un autre facteur de risque cité plus haut. Sur les ordonnances de chimiothérapie préédigées, le prescripteur doit ajouter au besoin le recours au filgrastim en cochant une case prévue à cet effet, en le prescrivant de façon manuscrite directement sur l'ordonnance préédigée lorsqu'elle est disponible ou en utilisant une prescription ordinaire.

OBSERVATIONS :

- On a observé l'utilisation de filgrastim dans 72 épisodes de soins en prophylaxie primaire pour des patients recevant une chimiothérapie associée à un risque modéré de NF.
- Dans 58 épisodes de soins, il existait un autre facteur de risque (lié au patient ou à la maladie).
- Aucun autre facteur de risque que celui de recevoir une chimiothérapie modérément myélosuppressive n'était répertorié lors de 14 épisodes de soins (19,4 %). Quatre de ces patients ont tout de même développé une NF.
- L'âge (> 65 ans) s'est révélé sans surprise le facteur de risque le plus fréquent (N = 36 [50 %]).
- Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire, 30 patients ont développé une infection ou une NF.

Pour le NCCN, la présence d'un seul facteur de risque à l'administration d'une chimiothérapie comportant un niveau de risque modéré suffit à justifier l'usage de filgrastim. À l'instar de cette AD, l'organisme cite l'âge avancé (> 65 ans) de patients qui reçoivent une chimiothérapie à pleine dose comme le facteur de risque le plus important de voir se développer une neutropénie sévère¹².

L'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire n'est pas recommandée pour les patients recevant des chimiothérapies faiblement myélosuppressives (risque de NF inférieur à 10 %).

OBSERVATIONS :

- On a répertorié l'utilisation de filgrastim dans 31 épisodes de soins en prophylaxie primaire pour des patients recevant une chimiothérapie associée à un risque faible de NF, 23 patients traités pour une tumeur solide et pour huit patients atteints de cancer hématologique.
- Un facteur de risque de développer une NF était documenté pour 27 épisodes de soins (87 %).
- L'âge (> 65 ans) s'est révélé le facteur de risque le plus fréquent (N = 18 [58 %]).
- Malgré l'utilisation du filgrastim en prophylaxie primaire, sept patients ont développé une infection ou une NF. Jusqu'à cinq facteurs de risque étaient présents pour ces sept patients. Pour six d'entre eux l'âge (> 65 ans) est présent, couplé ou non à une chimiothérapie ou radiothérapie reçue antérieurement (risque significatif) pour trois d'entre eux.

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 12) ni par le CCO. Le NCCN émet un bémol à ce sujet mais reste relativement vague. Selon lui, 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. Bien que cette AD ait répertorié des facteurs de risque, les CHU concernés devraient réévaluer ces traitements de façon plus approfondie car, selon les lignes directrices, ces patients n'auraient pas dû recevoir de prophylaxie primaire.

Une prophylaxie antibiotique, antivirale ou antifongique a également été administrée à 38 patients. Les médicaments donnés en prévention de complications infectieuses sont souvent mentionnés sur les ordonnances prérédigées de chimiothérapies préalablement établies en hématologie.

Le CCO propose la combinaison filgrastim-antibiotique lorsqu'une infection se développe. Cependant, ses recommandations en prophylaxie primaire préconisent le recours à l'une ou l'autre des options (filgrastim ou antibiotique) avec une mise en garde : sauf s'il existe une contre-indication à l'emploi du filgrastim, à l'usage des antibiotiques pour éviter le développement de résistance bactérienne.

Concernant les antiviraux, 22 patients en ont reçu en prophylaxie. Bien que cette étude ne vise pas la validation de la chimiothérapie comportant une telle association, le GEOQ propose une prophylaxie antivirale lors de chimiothérapies à base de bortézomib et de fludarabine. Cette recommandation se trouve généralement sur les ordonnances prérédigées.

Enfin, 15 patients ont reçu un antifongique dans les mêmes conditions. Cette précaution existe pour les chimiothérapies comportant un risque élevé de NF en présence de cancers hématologiques. Ces recommandations de combinaisons sont conformes pour les chimiothérapies comportant un risque de NF élevé ou modéré, mais elles sont différentes lorsque le risque de NF est faible. Cependant, cette étude ne visait pas à valider le contexte.

Au cours ou à la suite des 232 épisodes de soins pendant lesquels les patients ont reçu du filgrastim en prophylaxie primaire, 81 patients (35,1 %) ont tout de même développé une infection ou ont dû être hospitalisés pour une NF : 44 avaient reçu une chimiothérapie associée à un risque élevé de NF, 30 avaient reçu une chimiothérapie comportant un risque modéré de NF et sept avaient reçu une chimiothérapie associée à un faible risque de NF.

5.2.2 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 comme seule alternative de traitement 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.

Selon la RAMQ, les critères de remboursement du filgrastim en prophylaxie secondaire varient selon la visée du traitement. Le filgrastim est remboursé lors des cycles subséquents de chimiothérapie, quand les personnes ont souffert d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$). Ce critère inclut donc les patients recevant une chimiothérapie à visée palliative. En revanche, il suffit aux patients recevant une chimiothérapie à visée curative d'avoir une neutropénie avec une numération des neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9/L$ pour obtenir le remboursement du filgrastim. Dans un cas comme dans l'autre, une réduction des doses d'antinéoplasiques ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne doivent pas être acceptables⁶.

Selon l'ASCO et le NCCN, le traitement de certains cas nécessitant une chimiothérapie à visée palliative pourrait se faire par la diminution des doses de chimiothérapie des cycles subséquents plutôt que par le recours au filgrastim. La présente étude n'avait pas pour but d'évaluer la pertinence d'ajouter ou non du filgrastim par rapport à une diminution des doses de chimiothérapie selon la visée thérapeutique, par contre, il faudra garder cette option à l'esprit lorsque la situation se présentera en clinique.

OBSERVATION :

- Malgré l'usage du filgrastim en prophylaxie secondaire, près de 50 % des patients ont développé une infection ou ont dû être hospitalisés pour une NF (21 épisodes de soins sur 44 en prophylaxie secondaire).

5.2.3. 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. Le taux de décès est estimé à 8,3 % par admission dans la littérature¹⁶.

Fait à noter, pour cette AD, le délai moyen entre le dernier cycle de chimiothérapie et l'hospitalisation du patient s'est établie à 7,88 jours (temps médian 7 jours). Ce délai (entre 7 et 10 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 paroxysme¹⁷.

Il convient de distinguer les patients neutropéniques non fébriles de ceux présentant une NF. Dans le premier cas, peu d'études ont été réalisées. Un essai randomisé a cherché à démontrer l'avantage du filgrastim dans cette situation : 138 patients porteurs de tumeurs solides ou de lymphomes non hodgkinien étaient randomisés pour recevoir du filgrastim ou un placebo. La durée de la neutropénie était plus courte dans le bras filgrastim (2 vs 4 jours), mais cette différence, statistiquement significative, ne

s'accompagnait d'aucun avantage clinique, que ce soit sur le plan du taux et de la durée d'hospitalisation, de la durée de l'antibiothérapie intraveineuse et du taux d'infection répertorié dans les deux groupes^{14,18}.

Plusieurs études ont évalué le rôle du filgrastim dans le traitement de la NF, mais les données probantes appuyant l'utilisation de facteur de croissance granulocytaires pour le traitement de la NF sont plutôt pauvres (voir tableau 20, tiré de l'article de Viret et al.)¹⁴. 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. Il faut noter que ces méta-analyses ont été effectuées à partir d'études hétérogènes tant auprès de patients atteints de tumeurs solides que de cancers hématologiques. Il est donc difficile de déterminer si certaines catégories de patients bénéficient davantage des facteurs de croissance que d'autres¹⁹.

Tableau 20. Essais randomisés utilisant le G-CSF et le GM-CSF lors d'une NF
(Tiré de l'article de Viret et al.)

	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	
García-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.

Malgré le peu de données probantes, l'ASCO, le NCCN et l'IDSA émettent l'idée que ces agents 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), quand les patients sont âgés de plus de 65 ans, 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 développée¹⁹. À titre d'exemple, certains cliniciens les utilisent quand la situation est critique, notamment pour le patient intubé aux soins intensifs. L'ASCO mentionne également que le filgrastim ne devrait pas être utilisé de façon empirique pour les patients neutropéniques en l'absence de fièvre.

L'ambiguïté entourant l'utilisation du filgrastim une fois la NF installée se reflète dans les résultats de l'AD :

OBSERVATIONS :

- Dans l'ensemble des CHU, 1123 épisodes de soins ont été répertoriés à l'aide de la base de données MedÉcho avant l'échantillonnage, au cours desquels des patients avaient reçu un diagnostic primaire ou secondaire de NF
- Cinq cent quatre-vingt-onze (591) (52,6 %) de ces épisodes de soins incluaient l'utilisation du filgrastim.
- Des facteurs de risque pouvant expliquer l'usage de filgrastim ont été répertoriés pour près de 80 % des 315 épisodes de soins de NF évalués.

Dans le contexte de la NF, les recommandations du CCO proposent l'ajout d'antibiotiques au filgrastim si une infection se développe. Celles du NCCN préconisent la poursuite de l'utilisation du filgrastim amorcée en prophylaxie lorsque la NF est installée mais d'évaluer la présence de facteurs de risque de complications des infections en son absence pour instaurer son usage¹². Pour l'IDSA, l'ajout de filgrastim lorsque la NF est établie n'est pas recommandé en général, puisque les bienfaits cliniques ne sont pas concluants et qu'aucune n'étude n'a démontré d'avantage pour la survie à agir de la sorte¹¹.

Enfin, le patient qui débute un traitement de chimiothérapie a, dans la majorité des cas, reçu une formation générale, entre autres sur les précautions à prendre pour éviter les NF, la façon d'en déceler les symptômes et il a été avisé de se présenter à l'urgence en cas de fièvre. À l'urgence des CHU, des ordonnances collectives pour la prise en charge des patients souffrant de NF sont souvent disponibles et prévues à cette fin. Elles ne contiennent pas d'emblée une ordonnance de filgrastim.

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 à 3 x 10⁹/L. De son côté, la monographie du produit conseille d'arrêter le traitement si la NAN dépasse 10 x 10⁹/L après l'atteinte du nadir de la NAN. 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.

OBSERVATIONS :

- Cent cinquante-trois (153) patients (49 %) avaient une valeur de NAN supérieure ou égale à 2,0 à l'arrêt du filgrastim. Par contre, pour ces patients, la moyenne du nombre de neutrophiles était de 6,89 (médiane 4,8).
- Des doses de filgrastim potentiellement non nécessaires ont été administrées lors de 66 épisodes de soins alors que le nombre de neutrophiles était supérieur ou égal à 3,0. L'écart de la valeur de NAN étant de 3,04 à 33,7 x 10⁹/L.

Ces résultats démontrent que plusieurs patients ont peut-être reçu quelques doses de filgrastim en trop. Cependant, cette AD n'a pas collecté la valeur de la NAN à l'aube du cycle de chimiothérapie suivant.

Cette valeur est utile pour rassurer le clinicien quant à l'objectif qu'il s'était fixé avant d'entamer le cycle suivant. Les cliniciens des CHU peuvent veiller à ce que l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires pour le traitement des NF soit efficace à tous les points de vue, y compris l'aspect financier.

5.2.4 Utilisation du filgrastim en greffe de cellules souches (mobilisation et post-greffe)

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.

Le filgrastim peut être utilisé seul, après une chimiothérapie ou en combinaison avec le plérifaxor dans le but de mobiliser les cellules souches de la moelle osseuse. Le choix de la stratégie de mobilisation dépend en partie du type de cancer et du type de transplantation. Pour cette AD, seul le choix de traitement a été documenté. Le filgrastim a été utilisé en monothérapie pour trois patients, après une chimiothérapie pour un patient et en combinaison avec le plérifaxor pour quatre patients. À titre d'information, ce dernier agent est remboursé au Québec pour la mobilisation des cellules souches en vue d'une autogreffe, lorsqu'il est utilisé en concomitance avec le filgrastim, pour les personnes atteintes de lymphome non hodgkinien ou de myélome multiple :

- quand, le jour de la collecte, le nombre de cellules souches est inférieur à 10 cellules CD34+/ μ l dans le sang périphérique à la suite d'une mobilisation par le filgrastim utilisé seul ou après un traitement de chimiothérapie;
ou
- quand la mobilisation par le filgrastim utilisé seul ou après un traitement de chimiothérapie a échoué.

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. Cependant, 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 le risque de décès lié à une infection n'a pas été réduit par cette utilisation. 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 al, le risque de base d'une infection lors d'une greffe allogénique se chiffre à 70 % et à 63 % lors d'une autogreffe²⁰. Cette AD n'a répertorié que les épisodes de NF à la suite d'une transplantation. Trente-huit (38) patients sur 44 (86,4 %) ayant reçu du filgrastim post-greffe ont dû recevoir des antibiotiques pour une NF pendant leur séjour hospitalier. Dekker et al. soulignent également dans leur méta-analyse que la documentation scientifique sur les indicateurs de suivi semble indiquer que l'usage du filgrastim soit supérieur à celui du placebo pour la réduction du nombre de jours d'utilisation d'une antibiothérapie, la durée d'obtention d'une numération appropriée des neutrophiles ainsi que le nombre de jours passés à l'hôpital.

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 granulocytaires après une transplantation. 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.

OBSERVATION :

- La valeur moyenne des neutrophiles de 36 patients qui avaient une NAN supérieure ou égale à 2,0 à l'arrêt du filgrastim était de 4,9 (médiane de 4,2).

Notons que les CHU mettent souvent à disposition des ordonnances préédigées pour les chimiothérapies utilisées dans un contexte de préparation à une greffe. L'utilisation du filgrastim est souvent amorcée d'emblée le cinquième jour après une transplantation. Le NCCN propose également de débiter le filgrastim au jour 5 post-transplantation jusqu'à l'atteinte d'une valeur de NAN supérieure à $1,5 \times 10^9/L$ pendant deux jours. Cette valeur, qui marque l'arrêt du filgrastim et est jugée acceptable par le NCCN, semble être fréquemment dépassée par bon nombre de patients étudiés dans cette AD.

5.2.5 Filgrastim utilisé pour d'autres indications

Au cours de l'étude, nous avons répertorié 108 épisodes de soins (13,4 %) durant lesquels le filgrastim a été utilisé pour une indication autre que celles habituellement reconnues pour ce médicament, soit pour le traitement d'une neutropénie afebrile (souvent iatrogène) ou pour faire augmenter le nombre de neutrophiles avant la chimiothérapie suivante ou une autre procédure (ex. : chirurgie, examen, biopsie, etc.). Il a été démontré que l'utilisation de filgrastim lors de neutropénie afebrile pouvait diminuer la durée de la neutropénie, mais que cette différence ne s'accompagnait d'aucun avantage clinique¹⁸. L'utilisation du filgrastim dans ces cas devrait être proscrite. Pour ce qui est des situations où le filgrastim a été donné pour atteindre une numération de neutrophiles adéquate en vue d'une nouvelle chimiothérapie ou d'une autre procédure, l'utilisation de filgrastim devra être réévaluée de façon plus approfondie.

5.2.6 Résultats posologie

La monographie du filgrastim requiert une dose initiale de 5 mcg/kg. Cette AD a observé que 20 patients avaient reçu une dose différente. Quelques-uns d'entre eux pouvaient être des patients subissant une mobilisation des cellules souches ou infectés par le VIH ou atteints de neutropénie chronique grave, ce qui expliquerait les divergences de posologies initiales. En ce qui concerne l'utilisation d'une dose de 5 mcg/kg, la plupart des CHU ont une politique d'arrondissement des doses au format le plus près disponible sur le marché. La préparation de doses qui ne respectent pas ce concept est de moins en moins courante dans les CHU pour éviter le gaspillage et la perte de temps dans les préparations. En règle générale, le format de 300 mcg (1 ml) est utilisé quand le poids du patient est inférieur ou égal à 80 kg et le format de 480 mcg (1,6 ml) pour un poids supérieur à 80 kg. Il est intéressant de noter que le CCO place son seuil d'utilisation de la dose de 480 mcg à 90 kg.

De façon générale et selon la monographie, les cliniciens des CHU entreprennent l'administration du filgrastim de 24 à 48 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Il est intéressant de noter cependant que l'ASCO et le CCO proposent d'amorcer le traitement au filgrastim au plus tard trois jours après l'administration de la chimiothérapie.

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 supérieure ou égale à $2-3 \times 10^9/L$. Cette AD établit la durée moyenne d'utilisation à cinq jours toutes indications confondues. Cette durée peut sembler courte mais, comparativement au patient à domicile qui n'a pas de justification clinique pour obtenir une valeur intermédiaire de la NAN durant sa prophylaxie au filgrastim, le séjour du patient à l'hôpital dans un contexte majoritairement de NF favorise l'arrêt du traitement au moment où le clinicien le juge opportun, ce qui pourrait expliquer ce résultat. Cependant, lorsque la durée moyenne d'utilisation est scindée par indication, on retrouve une valeur de sept à dix jours pour les indications de prophylaxie. Pour les indications de prophylaxie et de pré- et post-greffe, le nombre de doses reçues correspond à ce qui est indiqué dans la monographie et habituellement observé en clinique

5.3. Limites de l'étude

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

- Identification des patients pour la collecte des données et dates ultérieures de mise à jour des recommandations du GEOQ, de l'ASCO, du NCCN et parution des recommandations du CCO pour l'analyse des résultats :
 - o Les dossiers pris en compte pour cette AD réfèrent à des hospitalisations qui avaient eu lieu entre le 1^{er} août 2014 et le 31 juillet 2015. Le choix de cette période permettait d'obtenir les données complètes de MedÉcho pour chacun des CHU, sans exception.
 - o Or la parution ultérieure des recommandations du CCO, par exemple, pourrait avoir influencé les résultats depuis lors, ce qui est souhaitable. Cette situation s'applique également à l'ASCO, au GEOQ et au NCCN, qui semblent faire des ajustements continuels de leurs lignes directrices.
- Méthodologie rétrospective (la principale limite de cette AD)
 - 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.
- Collecte de données par des étudiants
 - o Les connaissances plus limitées des étudiants font en sorte qu'il leur est peut-être plus difficile de comprendre et d'interpréter certaines situations cliniques.
- Notes inscrites au dossier
 - o 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 (ex. fièvre seule, sans autre explication pour justifier la prescription du filgrastim).
- Nombre limité de dossiers
 - o 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.).
- Il aurait été intéressant d'approfondir l'usage du filgrastim en prophylaxie secondaire en fonction de la visée thérapeutique (visée palliative ou curative) par rapport à la diminution de dose ou au changement de chimiothérapie.

SECTION 6. CONCLUSION

L'introduction des facteurs de croissance de la granulopoïèse 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, en 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.

Puisque l'ASCO qualifie l'utilisation du filgrastim de très répandue et même de surutilisée, il a fait une recommandation en 2012 dans son document *Choosing Wisely* pour limiter son 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 à la publication de son document en mars 2016 pour favoriser l'usage approprié du filgrastim en prophylaxie primaire.

Considérant les observations relevées dans la section analyse et commentaires de cette AD le PGTM émet les recommandations suivantes, qui visent à sensibiliser les médecins qui prescrivent le filgrastim à la nécessité de revoir les critères d'utilisation de ce médicament afin d'optimiser son utilisation.

Recommandations scientifiques du PGTM

Pour le traitement de la NEUTROPÉNIE FÉBRILE :

- Élaborer et diffuser des critères d'utilisation du filgrastim basés sur les principales lignes directrices publiées et disponibles en 2017 dans le but de guider les prescripteurs et d'harmoniser les règles d'utilisation du filgrastim dans les CHU;
- 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 optimisée selon la mise à jour des critères du CHU.

Pour la prophylaxie PRIMAIRE :

- Revoir les ordonnances préédigées pour aider à la prescription en traitement prophylactique primaire en se basant sur les listes du CCO et les algorithmes disponibles sur le site internet du GEOQ;
- Établir, de façon continue, le risque de NF (élevé, modéré ou faible) pour tout nouveau protocole de chimiothérapie en fonction de la littérature scientifique et des caractéristiques des médicaments composant le protocole.
- Veiller localement, au moyen d'une RUM (idéalement en mode prospectif) à ce que l'utilisation du filgrastim lors de la prophylaxie primaire soit adéquate en fonction du risque myélosuppressif du protocole de chimiothérapie et des facteurs de risque liés au patient et à sa maladie autant à la clinique externe que lorsque le patient est hospitalisé.

Autres :

- Réévaluer la nécessité de prescrire du filgrastim et encadrer sa prescription pour les indications autres que celles approuvées dans la monographie (neutropénie afebrile, augmentation des neutrophiles avant une chimiothérapie, etc.).
- Assurer un meilleur suivi des durées de traitement et de l'arrêt de la thérapie en fonction de la numération absolue des neutrophiles.

SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Auteurs principaux :

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

Chantal Guévremont, Centre universitaire de Santé McGill (CUSM)

Révision expert

D^r Michel Pavic, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Réviseurs (membres du comité scientifique du PGTM)

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

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

D^r Philippe Ovetchkine, 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^r 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 Adjji (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 12 décembre 2017

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 15 mars 2018

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

SECTION 8. 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- 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
- 10- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 33:1-14, 2015.
- 11-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* 2011; 52(4): e56-e93.
- 12- 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
- 13-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
- 14-Viret F, Gonclaves A, Tarpin C, Chabannon C et Viens P. G-CSF en oncologie. *Bull Cancer* 2006; 93(5) : 463-71
- 15-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.
- 16-Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-2266.
- 17- 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>
- 18-Hartmann LC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Eng J Med* 1997; 336: 1776-80.
- 19-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.
- 20-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*. 2006;24(33):5207-5215.

SECTION 9. ANNEXE 1: IMPACT BUDGÉTAIRE POPULATION ADULTE

NB : Pour des raisons de confidentialité et afin d'éviter les comparaisons, l'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des 4 CHU

Le PGTM a publié en mai 2017 une évaluation sommaire (ES) du Grastofil^{MD} malgré l'avis de refus de l'INESSS en décembre 2015 d'inscrire ce produit aux deux listes de médicaments en raison de sa valeur thérapeutique.¹ Cette publication vise à outiller les cliniciens confrontés à des situations cliniques dans leur pratique quotidienne à la suite de l'approbation du produit par Santé Canada et de l'inscription souvent préférentielle aux listes de remboursement des autres provinces canadiennes et assureurs privés. Lorsque son usage est requis en milieu hospitalier, le PGTM recommande aux cliniciens la rédaction d'une demande de nécessité médicale particulière pour fins d'analyse au cas par cas si un patient a amorcé ou doit poursuivre un traitement ambulatoire avec Grastofil^{MD}.

L'ES du Grastofil^{MD} inclue une annexe qui présente une estimation des économies potentielles réalisables si un biosimilaire d'un facteur de croissance des granulocytes était utilisé dans les CHU. Cette estimation inclue les dépenses encourues pour la population adulte pour l'ensemble des CHU pour l'année financière 2015-2016. Cette année financière est retenue pour cette analyse de l'impact budgétaire afin d'offrir aux lecteurs un estimé plus réaliste puisque les dépenses ne cessent de grimper depuis la période de collecte de données (1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015). Bien que les prix des ententes d'achats de groupe du Québec peuvent différer légèrement, les calculs sont basés sur les prix du Grastofil^{MD} (146,31 \$ seringue pré-remplie 300 mcg/0,5 ml) et du Neupogen^{MD} (175,19 \$ fiole de 300 mcg/1ml) au moment de la rédaction de cette annexe. Ainsi, une économie par dose de 16,5 % pourrait être réalisée.

Selon les lignes directrices utilisées pour analyser les résultats de l'AD, l'utilisation du filgrastim pourrait être optimisée dans les situations suivantes afin de ne pas englober totalement les économies potentielles à l'utilisation d'un biosimilaire. Selon l'AD, le nombre moyen de doses reçues durant l'hospitalisation s'élève à quatre en prophylaxie primaire, pour la neutropénie fébrile ainsi que pour les indications « Autres ».

Total des 4 CHU	Nombre d'épisodes de soins	Perte d'économies
Prophylaxie primaire et chimiothérapie modérément myélosuppressive comme seul facteur de risque	14	8 193 \$
Prophylaxie primaire et chimiothérapie faiblement myélosuppressive	31	18 142 \$
Neutropénie fébrile et aucun facteur de risque	55	32 188 \$
Indications « Autres »	108	63 206 \$
Sous total	208	121 730 \$
	Nombre de jours-patient	
Valeur de la NAN supérieure ou égale à 2,0	152	22 239 \$
Valeur de la NAN supérieure ou égale à 3,0	103	15 070 \$
Valeur de la NAN supérieure ou égale à 5,0	60	8 779 \$
Valeur de la NAN supérieure ou égale à 10,0	25	3 658 \$
Sous total		3 658 \$ à 22 239 \$
Économies potentielles à l'utilisation d'un biosimilaire 2015-2016		349 957 \$
Perte d'économie reliée à une utilisation non optimale pour 808 épisodes de soins		125 388 \$ à 143 969 \$
Perte d'économie reliée à une utilisation non optimale pour 1863 épisodes de soins		288 392 \$ à 331 129 \$

1

http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgrastim_ES_Facteur%20de%20croissances%20des%20granulocytes_Biosimilaires_web_31AOUT2017.pdf

Une économie par dose de 16,5 % pourrait engendrer des économies de 349 957 \$ sur des dépenses annuelles de 2 120 950 \$ (selon l'ES du Grastofil^{MD}). Selon le tableau ci-dessus presque toutes les économies potentielles à l'utilisation d'un biosimilaire du filgrastim auraient été grugées sur une année complète faute d'optimiser l'utilisation du filgrastim. Puisque le Neupogen^{MD} est utilisé dans les CHU du Québec, cet usage sous-optimal a entraîné des dépenses annuelles inutiles allant de 345 320 \$ à 396 492 \$. Les recommandations suggérées dans l'AD auraient potentiellement pour effet d'amenuiser ces pertes dans le futur puisque pour certain CHU, la dépense annuelle en Neupogen^{MD} ne fait qu'augmenter depuis.