

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

GRANOCYTE®

lénograstim

PIH (3 mois)
T < + 30°C

Commercialisation en ville : septembre 2004

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	CIP
GRANOCYTE® 13 (13,4 Millions U.I./1ml), poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable ou pour perfusion, boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de 1 ml de solvant et 2 aiguilles	60,30 €	349 756.7
GRANOCYTE® 34 (33,6 Millions U.I./1ml), poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable ou pour perfusion, boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de 1 ml de solvant et 2 aiguilles	115,37 €	349 761.0

SMR Important dans toutes ses indications

ASMR De niveau III (modérée) dans la mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe

Granocyte a toujours une place importante et occupe une place identique dans la stratégie thérapeutique dans ses autres indications :

- réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moëlle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées
- mobilisation des cellules souches périphériques chez les patients en vue d'une autogreffe

Le lénograstim ou rHuG-CSF (**Granocyte®**) est une cytokine. Le lénograstim stimule les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles. Il provoque une augmentation notable du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique dans les 24 heures suivant son administration.

Le lénograstim (Granocyte®) est indiqué pour :

- la réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moëlle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées,
- la réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours de chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles,
- la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPC : peripheral blood progenitor cells).

La neutropénie est généralement définie par une diminution du taux de polynucléaires neutrophiles au-dessous de $1,5 \cdot 10^9/l$.

1. Conditions de prescription et de délivrance

■ Mentions réglementaires

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

■ Contre-indications

- Hypersensibilité connue au lénograstim ou à l'un de ses constituants
- Chimiothérapie cytotoxique simultanée

- ▶ Néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde *de novo*
- ▶ Patients de moins de 55 ans et souffrant d'une leucémie aiguë myéloïde *de novo* et/ou souffrant de leucémie aiguë myéloïde *de novo* avec cytogénétique favorable
- ▶ **Excipient à effet notoire** : Phénylalanine

■ Interactions médicamenteuses

- ▶ L'utilisation de lénograstim n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie cytotoxique

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Grossesse** : Mettre en balance le risque potentiel du lénograstim sur le fœtus avec le bénéfice attendu
- ▶ **Allaitement** : Le lénograstim n'est pas recommandé (absence de données)

■ Précautions d'emploi

- ▶ Ne pas utiliser en cas de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de leucémie myéloïde chronique
- ▶ Ne pas utiliser le lénograstim dans le but d'augmenter la dose ou la fréquence de la chimiothérapie au-delà des limites établies
- ▶ Arrêter le traitement en présence d'une hyperleucocytose ($> 50.10^9/l$)
- ▶ En cas de mobilisation de cellules souches, arrêter dès que le nombre de leucocytes excède $70.10^9/l$
- ▶ En cas de phénylcétonurie (en raison de la présence de phénylalanine)

■ En pratique

- ▶ Le lénogastrim peut être délivré dans un emballage ordinaire
- ▶ Délivrer pour une administration en perfusion une solution de NaCl 0,9 % (en flacons verre ou poches PVC) ou de glucose 5 % (flacons verre uniquement)

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

- ▶ Granocyte 13[®] convient aux patients dont la surface corporelle est inférieure ou égale à 0,7 m²
- ▶ Granocyte 34[®] s'emploie chez les patients dont la surface corporelle est comprise entre 0,7 et 1,8 m²

Tableau 1. Posologie du lénograstim (Granocyte[®]) en fonction de ses indications

Indications	Posologie
Pour réduire la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies , connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles	150 µg (19,2.10 ⁶ UI)/m ² /j (*) en injection sous-cutanée, débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie. Le traitement ne doit pas dépasser 28 jours
Pour réduire la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées	150 µg (19,2.10 ⁶ UI)/m ² /j (*) en perfusion IV de 30 minutes, dilué dans du sérum isotonique ou en injection sous-cutanée, débutant le jour suivant la transplantation. Le traitement ne doit pas dépasser 28 jours
Mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique APRÈS chimiothérapie	150 µg (19,2.10 ⁶ UI)/m ² /j en injection sous-cutanée, débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie
Mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique SANS chimiothérapie	10 µg (1,28.10 ⁶ UI)/kg/j en injection sous-cutanée, pendant 4 à 6 jours

(*) soit en pratique 1 flacon de Granocyte 34[®] par jour pour un adulte jusqu'à 1,8 m² de surface corporelle

■ Modalités d'administration

- ▶ Administrer la solution injectable reconstituée de lénograstim en sous-cutané ou en perfusion intraveineuse immédiatement après reconstitution

Injection sous-cutanée

- ▶ Dissoudre la poudre dans le solvant contenu dans la seringue préremplie (utiliser l'aiguille 19 G pour la reconstitution et l'aiguille 26 G pour l'injection)

Perfusion intraveineuse

- ▶ Pour préparer la solution injectable pour perfusion :
 - un flacon de Granocyte 13[®] ne doit pas être dilué dans plus de 50 ml
 - un flacon de Granocyte 34[®] ne doit pas être dilué dans plus de 100 ml
 - le lénograstim peut être dilué dans une solution de NaCl 0,9 % conditionnée en poches ou en flacons de verre
 - en revanche, si le lénograstim est dilué dans une solution de glucose 5 %, utiliser une solution présentée en flacon de verre uniquement

■ Observance

- ▶ Attention à l'unité de la dose prescrite sur l'ordonnance : Le lénograstim peut être prescrit en en µg (plus rarement en UI) et en pratique courante en nombre de flacons
- ▶ En cas d'oubli d'une administration : Contacter le médecin ou le service prescripteur

■ Conservation

- ▶ $T \leq + 30^{\circ}\text{C}$
- ▶ Ne pas congeler
- ▶ Utiliser de préférence la solution reconstituée ou diluée immédiatement (la solution reste stable pendant 24 heures à $+ 2^{\circ}\text{C} < T < + 8^{\circ}\text{C}$)

■ Suivi thérapeutique

- ▶ Suivi biologique régulier : NFS, plaquettes (la fréquence est laissée à l'appréciation du clinicien prescrivant la chimiothérapie cytotoxique)
- ▶ Surveillance de la taille de la rate et de la survenue de douleurs de la partie supérieure gauche de l'abdomen ou de l'extrémité de l'épaule
- ▶ Surveillance de la survenue d'événements pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée qui, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire doivent conduire à l'arrêt immédiat du traitement
- ▶ Surveillance d'un éventuel regain de croissance tumorale sous traitement

■ Effets indésirables

Liste complète - voir RCP

- ▶ Douleurs osseuses, dorsales
- ▶ Réactions au site d'injection
- ▶ Céphalées
- ▶ Splénomégalie
- ▶ Élévations transitoires des LDH, ASAT, ALAT et phosphatases alcalines
- ▶ Hyperleucocytose, thrombopénie (principalement dues à l'aphérèse)

■ Protection du patient et son environnement

- ▶ Sensibiliser le patient au risque infectieux lié à la neutropénie et l'informer qu'il doit mettre en œuvre les mesures d'hygiène et alimentaires appropriées pour prévenir toute infection systémique

■ Gestion des déchets

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

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

- ▶ Voir tableau suivant :

Tableau 2. Médicaments de même visée thérapeutique que Granocyte

Principe actif	Nom de marque	Posologie
filgrastim	Neupogen®	<ul style="list-style-type: none">• Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées au cours de chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles• Mobilisation de CSP chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe
pegfilgrastim	Neulasta®	<ul style="list-style-type: none">• Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélo-dysplasiques)

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ **En cas de chimiothérapie cytotoxique**, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique en prophylaxie primaire (c'est-à-dire d'emblée, dès le premier cycle de chimiothérapie) est recommandée dans les situations cliniques où une réduction significative de l'incidence des neutropénies fébriles a été rapportée dans des essais randomisés. La réactualisation des

recommandations de l' ASCO en 2006¹ suivies la même année par celles de l'EORTC² a mis en évidence l'intérêt de l'utilisation d'un G-CSF en prophylaxie primaire lorsque le risque de neutropénies fébriles (NF) est supérieur ou égal à 20 %. Il y est aussi précisé que les facteurs individuels de risque (âge supérieur à 65 ans, mauvais EG, antécédents de NF, dénutrition,...) doivent être systématiquement pris en compte pour évaluer le recours éventuel à un G-CSF en prophylaxie primaire en cas de chimiothérapie modérément myélosuppressive (10- 20 % de NF)

- ▶ **En prophylaxie secondaire** (c'est-à-dire secondairement à la survenue d'un événement neutropénique, administration du G-CSF pour tous les cycles suivants), l'emploi des facteurs de croissance hématopoïétique est recommandé chez les patients pour lesquels la dose de chimiothérapie ne peut être réduite et qui ont déjà eu lors d'une précédente cure une neutropénie fébrile
Les recommandations ASCO 2006 précisent que cette prophylaxie secondaire est recommandée si la diminution de dose est préjudiciable à la survie sans progression de la maladie, à la survie globale, ou au résultat thérapeutique attendu.
- ▶ **L'utilisation en curatif** (c'est-à-dire lorsque la neutropénie fébrile est installée) est réservée aux patients souffrant d'une neutropénie fébrile avec des signes majeurs de gravité
- ▶ En cas de **chimiothérapie myélosuppressive** suivie de greffe de moelle, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique suivie de greffe de moelle autologue permet de réduire la durée de la neutropénie, l'incidence des infections, la durée du traitement antibiotique et la durée d'hospitalisation
- ▶ En cas de **mobilisation de cellules souches progénitrices** en vue d'une auto ou d'une allogreffe

1 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006, Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell growth Factors : An Evidence-Based Clinical Practice Guideline, American Society of Clinical Oncology, *J Clin Oncol*. 2006 Jul; 24 : 3187-3205

2 Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Oct; 42 : 2433-2453

■ Population cible

- ▶ La population cible annuelle est estimée à :
 - 17 000 patients relevant d'une prescription de facteurs de croissance leucocytaire en prophylaxie primaire dans le cadre d'une chimiothérapie
 - 485 patients traités par chimiothérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle
 - 3682 patients traités dans le cadre de la mobilisation de cellules souches progénitrices en vue d'une réinjection

4. Abréviations

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

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

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