



**Nivestim<sup>®</sup>**  
*filgrastim*



**RIEN NE SERT DE  
COURIR, IL FAUT  
PRÉVENIR À POINT.**



# PFIZER ET LES BIOSIMILAIRES



**DEPUIS  
30 ANS**

Pfizer investit une part importante de ses ressources dans le développement de médicaments biologiques de qualité.<sup>1</sup>

Les médicaments biologiques ont déjà contribué à améliorer l'efficacité des traitements dans de nombreuses aires thérapeutiques.<sup>2</sup>



**PLUS DE  
12 ANS**

d'expérience dans le développement et la commercialisation de biosimilaires.<sup>3</sup>



**1<sup>er</sup> laboratoire** à commercialiser un anticorps monoclonal biosimilaire en Europe et aux USA.<sup>4,5</sup>

**6**

biosimilaires sur la liste ANSM.<sup>6</sup>

**Depuis  
2007**

Pfizer développe des biosimilaires en oncologie.<sup>3</sup>

## NOS MISSIONS



Augmenter l'**accessibilité** aux traitements



**+ de 6,5 millions de doses de biosimilaires distribuées par an.<sup>7</sup>**



Aider à une meilleure répartition des dépenses de santé



Les économies réalisées contribuent à **optimiser la qualité de la prise en charge des patients** et améliorer l'accès à l'innovation.<sup>8</sup>



Développer de nouvelles options de traitements innovants



Pfizer investit **17%** de ses revenus dans la recherche et le développement, toute aire thérapeutique confondue.<sup>9</sup>



**32 molécules** en développement en oncologie.<sup>\*10</sup>

\*Nouvelles molécules ou nouvelles indications pour des molécules déjà existantes.

# NIVESTIM®

NIVESTIM® est le biosimilaire du filgrastim. Le filgrastim est un facteur de croissance hématoïétique disponible sur le marché européen depuis plus de 10 ans.<sup>11</sup>

## PRODUCTION EUROPÉENNE

Nivestim®  
est produit en  
Croatie<sup>12</sup>



**PLUS DE  
30 ANS**

d'expérience dans la gestion  
des processus de fabrication  
des médicaments biologiques.<sup>1</sup>



## INDICATION <sup>17</sup>

Le filgrastim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La tolérance et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.\*

*\*Pour l'intégralité des indications se reporter au résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM<sup>®1</sup>*



## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE<sup>18</sup>

Filgrastim est un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications. En cancérologie, l'ASCO, l'ESMO et l'EORTC recommandent l'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20 %, voire à 10 % chez certains patients incluant les patients âgés de plus de 65 ans, ou présentant un stade avancé de la maladie, ou avec un ou plusieurs antécédents de neutropénies fébriles, ou avec un statut nutritionnel altéré, ou une cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, ou ayant reçu un/des traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large ou polychimiothérapie ou en absence d'antibiothérapie ou de G-CSF.

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ESMO, European Society for Medical Oncology; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor; NF, Neutropénie Fébrile.

## QUELLES CONSÉQUENCES ASSOCIÉES À LA NF ?

### Hospitalisation<sup>13</sup>

Estimation de la durée et du coût moyens  
d'une hospitalisation pour un patient présentant  
une NF avec un haut risque de complications infectieuses  
et traité par antibiothérapie intraveineuse.\*

#### Durée moyenne d'hospitalisation<sup>15</sup>



**7,7**  
jours  
+/- 5,3

#### Coût moyen d'hospitalisation<sup>15</sup>



**6 807**  
euros  
+/- 3673

\*Étude prospective, observationnelle, chez les patients avec une tumeur solide consultant aux urgences pour un épisode de neutropénie fébrile. Les données démographiques, cliniques, biologiques, le score de MASCC (Multinational association for supportive care in cancer risk index) et les coûts ont été collectés. Au total, 137 épisodes de neutropénie fébrile survenus chez 128 patients ont été analysés.  
NF, Neutropénie Fébrile

## Décès<sup>14</sup>

Étude menée sur une cohorte de 11 980 patients\*  
atteints de tumeurs solides  
(sein, poumon, colorectal, ovaire)  
et de lymphomes non Hodgkiniens.

35%

Risque de décès précoce\*\*

Plus élevé chez les patients  
ayant présenté une NF  
vs les patients n'ayant  
pas présenté une NF

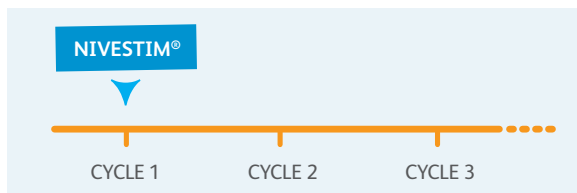
\*La cohorte se divise en 2 populations de taille égale, présentant ou non une NF, pendant le premier cycle de chimiothérapie.

\*\*Toute cause de décès survenue pendant le premier cycle de chimiothérapie limité à 12 mois.  
NF, Neutropénie Fébrile

## NF, QUELLE PROPHYLAXIE ?<sup>15</sup>

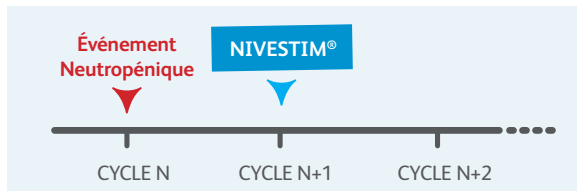
### Prophylaxie primaire

**Objectif:** diminuer les risques de NF dès le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie



### Prophylaxie secondaire

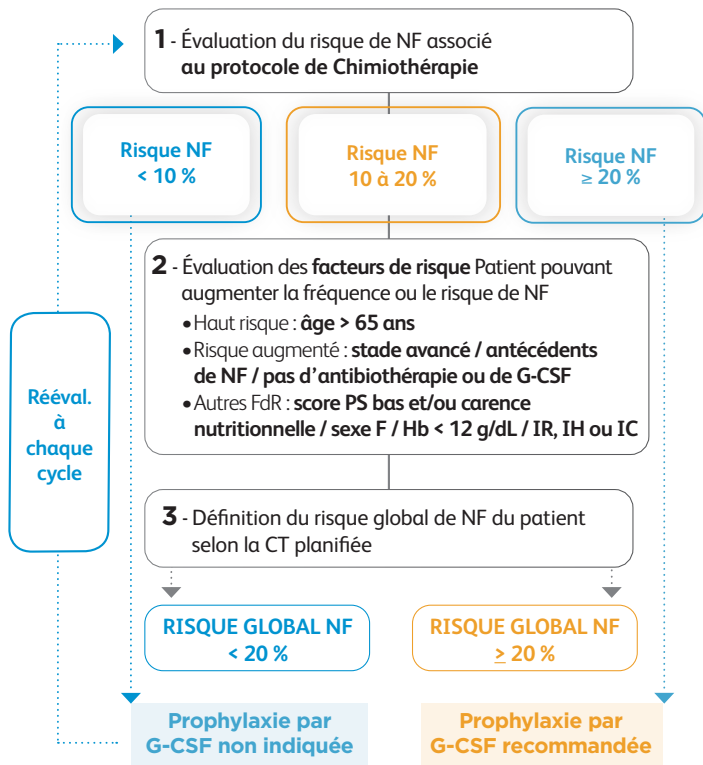
**Objectif:** diminuer les risques de NF après un évènement neutropénique (à partir du 2<sup>e</sup> cycle de CT)



CT, chimiothérapie; NF, Neutropénie Fébrile



## RECOMMANDATIONS EORTC 2010 <sup>16</sup>



CT, chimiothérapie; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; F, féminin; FdR, Facteur de Risque; Hb, hémoglobine; G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor; IC, Insuffisance Cardiaque; IH, Insuffisance Hépatique; IR, Insuffisance Rénale; NF, Neutropénie Fébrile; PS, Performance Status.

## POSOLOGIE ET SCHÉMA D'ADMINISTRATION<sup>17</sup>

### Après chimiothérapie cytotoxique

- En pratique : Dose recommandée

**0,5 mu / kg / jour\***

1<sup>re</sup> injection  
au plus tôt  
24 heures après  
la fin de la CT puis,

1 injection par jour à poursuivre  
jusqu'à normalisation du  
nombre  
de PNN après dépassement  
du NADIR.

Par voie sous cutanée  
préférentiellement



### Durée de traitement

- Jusqu'à normalisation des PNN après le dépassement du NADIR.
- Jusqu'à 14 jours après chimiothérapie dans le cas de tumeurs solides, lymphomes et leucémies lymphoïdes.
- Jusqu'à 38 jours après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.

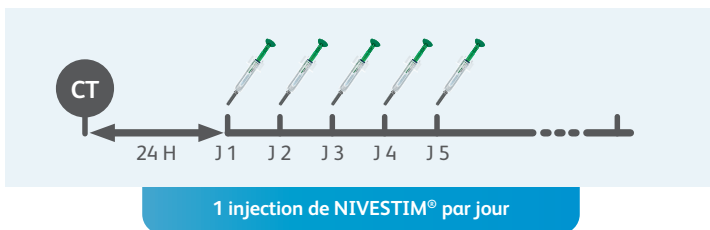
\* Pour connaître l'intégralité des informations sur la posologie pour les autres indications, se reporter au résumé des caractéristiques du produit de Nivestim<sup>®1</sup>

AFSOS, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support; ASCO, American Society Of Clinical Oncology; CT, chimiothérapie; ESMO, European Society for Medical Oncology; EORTC, European Organisation for Research and Treatment Of Cancer; MU, millions d'unités; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PNN, Polynucléaires Neutrophiles.

- Une augmentation transitoire du nombre des PNN est typiquement observée 1 ou 2 jours après le début du traitement.
- Cependant, pour obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par filgrastim jusqu'à ce que la date attendue du NADIR soit dépassée et que le nombre des PNN se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

### Délai d'initiation :

- Au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.<sup>15</sup>



- Synthèse des recommandations :

ESMO 2016 <sup>19</sup> EORTC 2010 <sup>16</sup>	NCCN V2.2014 <sup>20</sup>	AFSOS 2014 <sup>16</sup>
24 à 72 h après la fin de la CT	Entre 24 h et 3-4 jours après la fin de la CT	24 h après la fin de la CT

La première dose de filgrastim doit être administrée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.

PNN, Polynucléaires Neutrophiles

## CHOISISSEZ LA SIMPLICITÉ



Sortir la seringue du réfrigérateur et la laisser atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes).<sup>21</sup>

### Étape 1

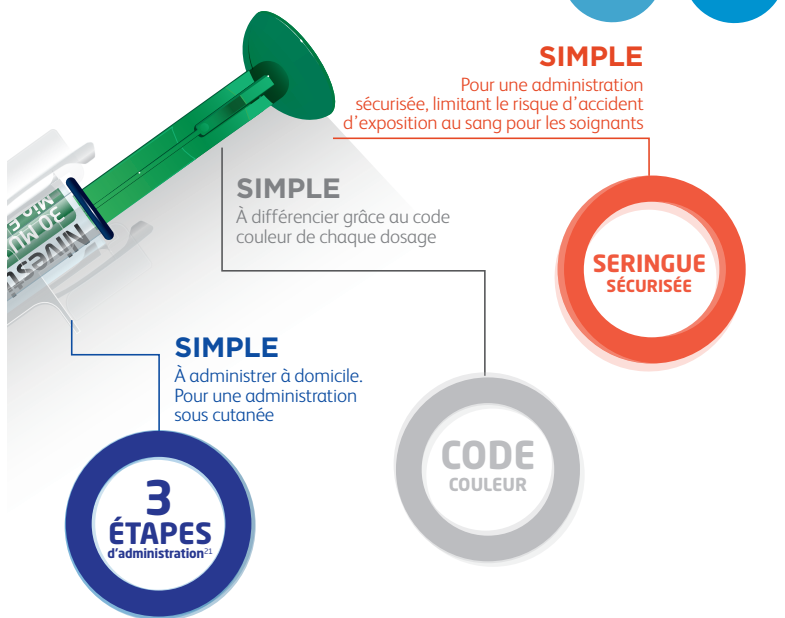
Retirer la seringue du blister et vérifier que la solution est limpide, incolore et sans particule visible.<sup>21</sup>

### Étape 2

Tenir la seringue, aiguille dirigée vers le haut et retirer le capuchon protecteur.<sup>21</sup>

\*La seringue pré-remplie doit être conservée et transportée réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Pendant la durée de vie de la seringue préremplie et pour un usage ambulatoire, le patient peut sortir le produit du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (température inférieure ou égale à 25°C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours. À l'issue de cette période le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®<sup>17</sup>



### Étape 3

Pincer une grande surface de peau (au niveau du haut des cuisses ou au niveau du ventre, sauf la région autour du nombril) puis avec l'autre main, introduire l'aiguille avec un angle d'environ 45°. Tirer le piston en arrière légèrement pour vérifier qu'il n'y a pas de sang dans la seringue. Repousser doucement le piston jusqu'à ce que tout le contenu de la seringue soit vidé.<sup>21</sup>

*Pour plus d'informations sur les différentes étapes d'injection de NIVESTIM®, consulter la notice du produit.*

## INDICATIONS DE NIVESTIM<sup>®</sup> 17

### Neutropénie chimio-induite

- Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

- Réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

**La tolérance et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.**

### Mobilisation de cellules souches progénitrices

- Mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

*Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM<sup>®</sup>.*

## Neutropénies sévères congénitales

- En administration à long terme, pour augmenter le taux de neutrophiles et réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique avec un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ ) et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.

## Neutropénies persistantes chez les patients VIH +

- Traitement des neutropénies persistantes (PNN  $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

## Place dans la stratégie thérapeutique<sup>18</sup>

- Filgrastim est un traitement de première intention dans l'ensemble de ses indications. En cancérologie, l'ASCO, l'ESMO et l'EORTC recommandent l'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF) chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire à 10% chez certains patients incluant les patients âgés de plus de 65 ans, ou présentant un stade avancé de la maladie, ou avec un ou plusieurs antécédents de neutropénies fébriles, ou avec un statut nutritionnel altéré, ou une cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, ou ayant reçu un/des traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large ou polychimiothérapie ou en absence d'antibiothérapie ou de G-CSF.

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ESMO, European Society for Medical Oncology; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor; NF, Neutropénie Fébrile; PNN, Polynucléaires Neutrophiles; VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine.

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## TOLÉRANCE GÉNÉRALE <sup>17</sup>

### *Effets indésirables* <sup>17</sup>

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir au cours du traitement par filgrastim sont les suivants : réaction anaphylactique, événements indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie/rupture splénique sévère, transformation en syndrome myélodysplasique ou leucémie chez les patients atteints de NCS, RGCH chez les patients bénéficiant d'une greffe allogénique de moelle osseuse ou d'une greffe de cellules souches progénitrices périphériques et crise drépanocytaire chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fièvre, les douleurs musculosquelettiques (qui comprennent des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des extrémités douloureuses, des douleurs musculosquelettiques, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques, des cervicalgies), l'anémie, les vomissements et les nausées. Dans les études cliniques conduites chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculosquelettiques ont été légères à modérées chez 10% des patients et sévères chez 3% des patients.

*Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.*





Fréquence	Effets indésirables
Très fréquent (≥ 1/10)	Thrombocytopénie, anémie <sup>a</sup> , céphalées <sup>b</sup> , diarrhées <sup>ab</sup> , vomissements <sup>ab</sup> , nausées <sup>b</sup> , alopecie <sup>b</sup> , douleurs musculo-squelettiques <sup>c</sup> , fatigue <sup>b</sup> , inflammation des muqueuses <sup>b</sup> , fièvre
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Sepsis, bronchite, infection des voies aériennes supérieures, infection des voies urinaires, splénomégalie <sup>b</sup> , hémoglobine diminuée <sup>a</sup> , appétit diminué <sup>a</sup> , élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, insomnie, sensations vertigineuses, hypoesthésie, paresthésie, hypertension, hypotension, hémoptysie, dyspnée, toux <sup>b</sup> , douleur oropharyngée <sup>ab</sup> , épistaxis, douleur buccale, constipation <sup>a</sup> , hépatomégalie, élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines, rash <sup>b</sup> , érythème, spasmes musculaires, dysurie, hématurie, douleurs thoraciques <sup>b</sup> , douleur <sup>b</sup> , asthénie <sup>b</sup> , malaise <sup>a</sup> , œdème périphérique <sup>a</sup> , réaction à la transfusion <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par filgrastim que chez les patients sous placebo et associés aux séquelles de la pathologie maligne sous-jacente ou la chimiothérapie cytotoxique.

<sup>b</sup> Se référer à la rubrique "Description d'effets indésirables sélectionnés" du RCP.

<sup>c</sup> Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des extrémités douloureuses, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques, des cervicalgies.

### **Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

SDRA, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë - NCS, Neutropénie Chronique Sévère  
RGC, Réaction du Greffon Contre l'Hôte

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## BON USAGE <sup>17</sup>

### *Surdosage* <sup>17</sup>

Les effets d'un surdosage du filgrastim n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par le filgrastim est suivi habituellement d'une chute de 50 % des PNN circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.

### *Contre-indications* <sup>17</sup>

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

### *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant toutes les indications* <sup>17</sup>

#### **Traçabilité**

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### **Hypersensibilité (comprenant des réactions anaphylactiques)**

Ne pas administrer de filgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim. Le filgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative.

#### **Effets indésirables pulmonaires**

Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire, peut être un signe préliminaire d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié.

PNN, Polynucléaires Neutrophiles

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## Leucocytose

En raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse  $50 \times 10^9/L$  après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. En cas d'administration en vue d'une mobilisation des CSP périphériques, le traitement par le filgrastim doit être arrêté et la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse  $70 \times 10^9/L$ .

## Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients recevant du filgrastim. La numération des plaquettes doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement ou de diminuer la dose de filgrastim chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère qui développent une thrombocytopénie (nombre de plaquettes  $< 100 \times 10^9/L$ ).

## Aortite

Des cas d'aortite ont été rapportés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Généralement résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Généralement résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Généralement associée à des symptômes tels que fièvre, douleurs abdominales, malaise, dorsalgie, augmentation des marqueurs inflammatoires.

## Syndrome de fuite capillaire

Les patients développant des symptômes de ce syndrome (hypotension, hypoalbuminémie, oedème, hémococoncentration) doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs.

## Splénomégalie et rupture splénique

Une surveillance du volume de la rate doit être instituée. Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. Il a été noté qu'une réduction de dose de filgrastim ralentissait ou stoppait la progression de l'hypertrophie splénique chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère, et qu'une splénectomie a été nécessaire chez 3 % des patients.

CSP, Cellules Souches Progénitrices

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## BON USAGE <sup>17</sup>

### Glomérulonéphrite

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après réduction de dose ou arrêt du traitement par filgrastim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

### LAM

NIVESTIM® doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire.

### Croissance de cellules malignes

Le facteur stimulant les colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

### Immunogénicité

Comme avec toutes les autres protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité.

### Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

Le filigram n'est pas indiqué dans ces pathologies.

### Cas d'intolérance au fructose (Sorbitol excipient à effet notoire)

NIVESTIM® contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

LAM, Leucémie Aigüe Myéloïde

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

## *Mises en garde spéciales et précautions associées aux comorbidités<sup>17</sup>*

### **Précautions particulières en cas de trait drépanocytaire et d'anémie falciforme**

Des crises drépanocytaires, dans certains cas d'issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Le médecin doit faire preuve de prudence lors de la prescription de filgrastim chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

### **Ostéoporose**

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.

## *Précautions particulières chez les patients atteints de cancer<sup>17</sup>*

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des posologies établies.

### **Risques associés à la chimiothérapie intensive**

Une prudence particulière est requise lors du traitement de patients par chimiothérapie à doses élevées car les effets bénéfiques sur l'évolution tumorale n'ont pas été démontrés et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus, en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information concernant la chimiothérapie utilisée).

### **Effet de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes**

Le traitement par le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombocytopenie ni sur l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration

*Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.*



## BON USAGE <sup>17</sup>

possible de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire, dose complète du schéma prescrit), les risques de thrombocytopénie et d'anémie peuvent être majorés.

Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'agents de chimiothérapie, seuls ou associés, connus pour être thrombopéniants. Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit l'ampleur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablative.

### **Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde chez les patients atteints de cancer du sein et du poulmon**

Dans le cadre d'étude observationnelle post-autorisation, le pegfilgrastim, une forme alternative de G-CSF, combiné à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poulmon. Il n'a pas été observé d'association similaire entre le filgrastim et des cas de SMD/LAM. Néanmoins, les patients atteints de cancer du sein et du poulmon doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SMD/LAM.

### **Autres précautions particulières**

La réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles.

Occasionnellement, des troubles vasculaires ont été rapportés, parmi lesquels des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques, chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH), avec dans certains cas une issue fatale, ont été observés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse.

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires à la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

CSP, Cellules Souches Progénitrices

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une mobilisation des CSP<sup>17</sup>

### Mobilisation

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de mobilisation recommandées (le filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34<sup>+</sup> entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

### Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques

Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie myélosuppressive très intensive peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP périphériques pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34<sup>+</sup>  $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ ) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes. Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de ces produits associée à celle du filgrastim s'est montrée efficace pour la mobilisation des cellules souches. Si une greffe de CSP est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés.

### Estimation des rendements en cellules souches

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules CD34<sup>+</sup> par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée. Les recommandations de taux basées sur des études d'autres

CSP, Cellules Souches Progénitrices

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**

## BON USAGE<sup>17</sup>

laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence. L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectées et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose. La recommandation de rendements minimum de cellules CD34<sup>+</sup>  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$  est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34<sup>+</sup> supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

### *Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de CSP<sup>17</sup>*

La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches. La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses.

La tolérance et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans. Une thrombocytopénie transitoire (numération plaquettaire  $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/\text{L}$  ont été attribués à la procédure de cytophèrese.

Si plus d'une cytophèrese est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est  $< 100 \times 10^9/\text{L}$  avant la cytophèrese ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est  $< 75 \times 10^9/\text{L}$ . La cytophèrese ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase. Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

CSP, Cellules Souches Progénitrices

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM<sup>®</sup>.**





Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez les donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. La signification de ces changements est inconnue. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu. Il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'une surveillance systématiques par les centres de cytophères pendant au moins 10 ans afin d'assurer le suivi de la tolérance à long terme.

### **Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim**

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru et chronique de RGCH, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse

### *Précautions particulières chez les patients atteints de NCS<sup>17</sup>*

Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère et développant une leucémie ou présentant des signes d'évolution leucémique.

### **Numération sanguine**

D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment une anémie ou des augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes. Une surveillance étroite de la numération sanguine est donc requise.

### **Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique**

Avant d'établir un diagnostic de NCS, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'anémie aplastique, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement. De rares cas (environ 3 %) de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies ont été observés lors des essais cliniques chez des patients atteints de NCS traités par filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans les cas de neutropénie congénitale. Cependant, les SMD et les leucémies sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par filgrastim est incertaine.

NCS, Neutropénie Sévère Chronique

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## BON USAGE<sup>17</sup>

Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients, dont la formule cytogénétique était initialement normale, a développé des anomalies, dont la monosomie 7, au cours des évaluations de routine. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de NCS favorise l'apparition d'anomalies cytogénétiques, de SMD ou d'une transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients, à intervalles réguliers (environ une fois par an).

### Autres précautions particulières

Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales, doivent être écartées. Des hématuries ont été fréquentes et des protéinuries sont survenues chez quelques patients. Des analyses d'urine doivent être effectuées régulièrement afin de les déceler. La tolérance et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

## Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH<sup>17</sup>

### Numération sanguine

Le nombre absolu de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller le nombre absolu de PNN quotidiennement au cours des 2 à 3 premiers jours du traitement par le filgrastim. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MU/jour (300 µg/jour) de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du nombre absolu de PNN. Afin de déterminer le nadir du nombre absolu de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration du filgrastim.

PNN, Polynucléaires Neutrophiles - VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## **Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs**

Le filgrastim ne prévient pas la thrombocytopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de ces médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombocytopénie et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée.

## **Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes**

Les infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou les affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de filgrastim pour le traitement de la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

## *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions<sup>17</sup>*

L'utilisation du filgrastim n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.

## *Grossesse et allaitement<sup>17</sup>*

### **Grossesse**

Il n'existe pas ou peu de données portant sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Des cas de passages transplacentaire du filgrastim chez des femmes enceintes ont été rapportés dans la littérature. Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

**Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM®.**



## BON USAGE<sup>17</sup>

### Allaitement

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par le filgrastim doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines <sup>17</sup>*

NIVESTIM<sup>®</sup> peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration du filgrastim.

### *Conditions de prescriptions et de délivrance*

Liste I

Agrément Collectivités: boîtes de 1 et boîtes de 5.

Remb. Sec. Soc à 100 % : boîtes de 1 et boîtes de 5.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Cette spécialité est un médicament biosimilaire.

*Pour une information complète, consultez le résumé des caractéristiques du produit NIVESTIM<sup>®</sup>.*



## BIBLIOGRAPHIE

1. EMEA. Questions and answers on Genotropin and associated names (somatropin injection). 02 September 2010. EMN392976/2010 rev.I.
2. Farhat F, Torres A, Park W, *et al.* The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution-A Narrative Review. *Oncologist*. 2018;23(3):346-352.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit RETACRIT®.
4. Beck A, Reichert JM. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe: a major landmark for the biopharmaceutical industry. *MABs*. 2013;5(5):621-623.
5. FDA Approval. Pfizer INFLECTRA (Biosimilar Infliximab). 2016.
6. ANSM. Les médicaments biosimilaires. Disponible sur le site de l'ANSM. Consulté le 01/04/2021.
7. Données internes en date du 28 août 2019.
8. Henry D, Taylor C. Pharmacoeconomics of cancer therapies: considerations with the introduction of biosimilars. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 3:S13-S20.
9. Pfizer Inc. and Subsidiary Companies. Financial Review. 2019.
10. Pipeline Pfizer au 28/06/2021.
11. Résumé des Caractéristiques du Produit Zarzio®.
12. Données internes en date du 9 juillet 2020.
13. Borget I, *et al.* Modalités de prise en charge des neutropénies fébriles chez les patients traités pour une néoplasie solide dans le service d'urgence de cancérologie de l'IGR et leurs impacts économiques. *Bulletin du Cancer* 2014 ;101:925-931.
14. Lyman G. Risk of Mortality in Patients With Cancer Who Experience Febrile Neutropenia. *Cancer* 2010;116(23):5555-5563.
15. AFSOS 2014, Référentiels Inter-régionaux en Soins Oncologiques de Support – Prophylaxie de la Neutropénie Fébrile.
16. Aapro M.S, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer* 2011(47) 8-32.
17. Résumé des caractéristiques de NIVESTIM®.
18. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - ZARZIO® - 23 avril 2014.
19. Klastersky J, *et al.* (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 27. v111-v118.
20. NCCN Guidelines Version 2.2014 Myeloid Growth factors.
21. Notice patient NIVESTIM®.



*Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>*



Lors de chaque visite un document présentant les mentions légales du médicament (informations prévues aux articles R .5122-8 et R .5122 .11 du CSP) est disponible sur demande auprès de la personne ayant une activité promotionnelle et effectuant cette visite.

Les données personnelles vous concernant sont collectées et traitées par PFIZER, responsable de traitement, afin de gérer ses relations avec vous et remplir ses obligations légales (notamment transparence et DMOS) ou répondre à ses intérêts légitimes. Conformément à la réglementation applicable en matière de données à caractère personnel, vous disposez notamment d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et d'effacement dans certains cas, de vos données que vous pouvez exercer à l'adresse suivante :

<https://www.pfizer.fr/contact> ou par courrier à : Pfizer – Direction juridique – 23 25 avenue du Docteur Lannelongue – 75014 Paris, en précisant vos nom, prénom, adresse et en justifiant de votre identité.

Vous pouvez consulter la notice d'information sur les données personnelles à l'intention des professionnels de santé dans l'EEE disponible à l'adresse <https://privacycenter.pfizer.com/fr/hcp> ou en demander un exemplaire papier aux adresses mentionnées ci-dessus. Vous pouvez également contacter le délégué à la protection des données de Pfizer en écrivant à [privacy.officer@pfizer.com](mailto:privacy.officer@pfizer.com)

Vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de la visite médicale à l'adresse mail suivante : [pharmacienresponsable@pfizer.com](mailto:pharmacienresponsable@pfizer.com)





LE TRI  
+ FACILE

PAPIER



PP-NIV-FRA-0144 - Viesse n°27.011/653282859/PM.001 - VD - Pfizer S.A.S au capital de 47.570 euros - 23-25 avenue du Docteur Langeron, 75014 Paris, RCS Paris n°433 623 550, localisateur de Pfizer Holding France - SIREN 633 623 550 - SIRET 433 623 550 0003 - N° TVA intracommunautaire: FR 75 433 623 550.