

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis 21 octobre 2015

NEULASTA 6 mg, solution injectable

B/1, solution injectable en seringue pré-remplie de 0,6 ml (CIP : 34009 360 775 4 6)

B/1, solution injectable en seringue pré-remplie de 0,6 ml (CIP : 34009 395 351 6 6)

B/1, solution injectable en stylo pré-rempli (CIP : 34009 370 236 9 6)

Laboratoire AMGEN S.A.S.

DCI	pegfilgrastim
Code ATC (2013)	L03AA13 (agents immunostimulants)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 22/08/2002 (procédure centralisée) ; Rectificatifs : 23/10/2009 27/05/2011 24/10/2011 13/11/2014 21/05/2015 (cf. tableau face/face en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Classement ATC	2013 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 : Immunomodulateurs L03A : Agents immunostimulants L03AA : Cytokines L03AA13 : pegfilgrastim
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/07/2008.

Dans son dernier avis de renouvellement du 03 septembre 2008, la Commission a considéré que le SMR de NEULASTA restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« NEULASTA est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- Une étude de phase IV, randomisée, en ouvert, dont l'objectif a été de comparer chez des patients âgés (>65 ans) atteints d'un lymphome non Hodgkinien ou d'une tumeur solide (cancer du poumon, du sein ou des ovaires), l'incidence des neutropénies fébriles entre un groupe traité dès le premier cycle par du pegfilgrastim et un groupe traité par la prise en charge classique du centre (pouvait comporter du pegfilgrastim en prophylaxie secondaire)¹.
- Une étude observationnelle dont l'objectif a été de décrire les stratégies de prévention secondaire de neutropénie et d'en évaluer leur efficacité chez des patients français atteints d'une tumeur solide².
- Une méta-analyse dont l'objectif principal a été d'étudier l'efficacité en prophylaxie primaire des G-CSF (pegfilgrastim, filgrastim et lenograstim) sur la survenue de neutropénies fébriles chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide ou d'un lymphome et traités par chimiothérapie.³ En raison d'une forte hétérogénéité entre les études cliniques sélectionnées, les résultats de cette méta-analyse ne seront pas détaillés.
- Deux analyses groupées dont les objectifs ont été d'analyser l'efficacité du pegfilgrastim sur la survenue d'une neutropénie fébrile chez des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien⁴ ou d'un cancer du sein⁵ et traités par chimiothérapie. Les fortes différences de méthodologies entre les études compromettent l'interprétation des résultats issus du regroupement de ces données.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2011 au 31/12/2012).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » (cf. tableau face/face en annexe).
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

¹ Balducci et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007; 21: 1416-24.

² Freyer G et al. Granocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective study. *Anticancer Research* 2013; 33: 301-8.

³ Cooper et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 20011; 11: 404

⁴ Pettengell R et al. Pegfilgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin lymphoma: results from an integrated analysis. *Hematol Oncol* 2011; 29: 177-84.

⁵ Von Minckwitz G et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 608-17.

04.3 Données d'utilisation

Contexte :

Dans son avenant du 23/01/2004, CEPS a demandé la mise en place d'une étude post-inscription devant permettre, sur une population représentative des patients traités par NEULASTA en conditions réelles de prescription :

- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, coprescriptions...), et les patients traités (données socio-démographiques, ATCD, anamnèse, ...);
- d'évaluer l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité évitable ou évitée, et/ou de qualité de vie ;
- de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude de cohorte chez des patients pour lesquels un traitement par NEULASTA a été instauré. Le recueil de données a été effectué de manière prospective via des oncologues et des hématologues hospitaliers et libéraux. L'objectif principal de cette étude a été de caractériser le profil de patients traités par NEULASTA en fonction des recommandations de l'AMM. Les objectifs secondaires ont été:

- de décrire le cadre de prescription (prophylaxie primaire ou secondaire), les modalités d'injection et la tolérance de NEULASTA ;
- de décrire le respect des recommandations du NCCN⁶ ;
- de décrire les neutropénies (sévérité, durée) survenue pendant l'étude ;
- d'évaluer l'observance, la qualité de vie et l'évolution des indicateurs de satisfaction des patients durant leur traitement par NEULASTA.

Le protocole de cette étude a été validé par la HAS en avril 2006.

Résultats :

Un total de 594 patients a été inclus dans cette étude par l'intermédiaire de 87 médecins issus de 77 centres. La représentativité des patients, des médecins et des centres n'a pas été discuté.

Sur ces 594 patients 68 ont été exclus (11,4%) car ne répondant pas au critère d'inclusion (« patient recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne initiant un traitement par NEULASTA »). Sur les 526 restants, la fiche d'arrêt de NEULASTA n'a pas été complétée chez 70 patients. Ainsi, l'analyse finale a été effectuée sur 456 patients (76,7% des patients inclus initialement).

Les patients étaient âgés en moyenne de 59 ans (médiane = 61 ans) et étaient des femmes dans 56,4 % des cas. La majorité des patients (69 %) était atteint de tumeur solides (33% de cancer du sein, 15% de cancer pulmonaire) de taille T2 le plus souvent (38%), les autres (31%) étaient atteints de néoplasies hématologiques au stade IV le plus souvent (58 %).

Le diagnostic de la tumeur primitive avait été fait 16,4 mois auparavant en moyenne (médiane = 3 mois) et 70% des patients étaient naïfs de tout traitement anti-cancéreux à l'inclusion.

Sur avis de l'investigateur (d'après les recommandations du NCCN⁶), le risque de survenue d'une neutropénie fébrile sous chimiothérapie était :

- fort chez 56 % des patients (soit un risque >20 % d'avoir une neutropénie fébrile sous chimiothérapie) ;
- intermédiaire chez 35 % des patients (soit un risque entre 10 et 20 % d'avoir une neutropénie fébrile sous chimiothérapie) ;
- faible chez 10 % des patients (soit un risque <10 % d'avoir une neutropénie fébrile sous chimiothérapie), ces patients ne relevaient donc pas d'un traitement par NEULASTA.

⁶ Crawford J et al. Myeloid growth factor. NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2011; 8: 914-32.

Lors du premier cycle de chimiothérapie, l'administration de NEULASTA a été réalisé conformément à la l'AMM (24 à 48 h après la fin de la chimiothérapie) dans 81,6% des cas (n=324/397). Tout cycle confondu, l'administration de NEULASTA a été réalisée conformément à l'AMM dans 92,2 % des cas.

Environ 15% des patients (n=68) ont eu une neutropénie fébrile (n=46) et/ou sévère (n=29) dont le délai moyen d'apparition a été de 9,8 jours (médiane = 9).

Le nombre important de données manquantes n'a pas permis une analyse plus approfondie des modalités de traitement. De plus, en raison du faible nombre de patients inclus et analysables (456 sur les 1 000 prévus) cette étude n'a pas été en mesure de répondre à l'ensemble des objectifs demandés par le CEPS notamment en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

04.4 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), NEULASTA a fait l'objet de 1 031 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{6 7 8 9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/09/2008, la place de NEULASTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁷ Crawfor J et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol 2011; 21: V248-51

⁸ Smith TJ et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2015; 33 (published online).

⁹ Aapro MS 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. Eur J Cancer 2011; 47: 8-32.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 septembre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- La neutropénie chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne peut engager le pronostic vital par le biais de complications.
- Il s'agit d'un traitement à visée préventive et curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Cette spécialité est un médicament de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEULASTA reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
2. Composition	[...] Excipients : sorbitol E420 (voir rubrique 4.4). [...]	[...] Excipients : sorbitol E420 (voir rubrique 4.4). Excipient(s) ayant un effet notoire : Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol (E420) Chaque seringue préremplie contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium (voir rubrique 4.4). [...]
4.1 Indications thérapeutiques	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 et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
4.2 Posologie et mode d'administration	[...] En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, Neulasta n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.	[...] En raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, Neulasta n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Neulasta chez les enfants n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont présentées en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune posologie ne peut être recommandée.
4.3 Contre-indications	Hypersensibilité au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d' <i>E. coli</i> ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité au pegfilgrastim, au filgrastim, aux protéines dérivées d'<i>E. coli</i> ou à l'un des excipients. Hypersensibilité la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi	[...] La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose. Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocyttaire-(G-CSFs), de rares cas d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/1000$), en particulier des pneumonies interstitielles. 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 respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). Dans de telles circonstances, Neulasta doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit être institué.	[...] La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été étudiées chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis. Effets indésirables pulmonaires Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocyttaire-(G-CSFs), des rares cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires ont été rapportés ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/1000$), en particulier des pneumonies interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie (voir rubrique 4.8) . L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction respiratoire et augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe de l'adulte (ARDS SDRA). Dans de telles circonstances, Neulasta doit être arrêté après avis du médecin et un traitement approprié doit

		<p>être institué instauré (voir rubrique 4.8).</p> <p>Glomérulonéphrite Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.</p> <p>Syndrome de fuite capillaire Un syndrome de fuite capillaire a été observé après l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).</p> <p>Splénomégalie et rupture splénique Après administration de pegfilgrastim, des cas peu fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et généralement asymptomatiques de splénomégalie ainsi que des cas très rares ($< 1/10000$) de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés (voir rubrique 4.8). Par conséquent, le volume de la rate doit être surveillé attentivement (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez des patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule.</p> <p>Thrombopénie et anémie Un traitement par Neulasta seul ne prévient pas la thrombopénie et l'anémie dues au maintien d'une chimiothérapie myélosuppressive aux doses et délais prévus. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Neulasta ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.</p> <p>Anémie falciforme Des crises drépanocytaires ont été associées à une utilisation de pegfilgrastim chez des patients atteints d'anémie falciforme. Par conséquent, Neulasta doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme et une surveillance étroite des paramètres cliniques et biologiques doit être instituée. Il faut être attentif au lien éventuel entre Neulasta et la survenue d'une splénomégalie ou d'un accident veino-occlusif.</p> <p>Hyperleucocytose Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/l$ a été observé chez moins de 1% des sujets recevant Neulasta. Aucun effet indésirable</p>
--	--	---

	<p>directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation de leucocytes est transitoire, spécifiquement observée 24 à 48 heures après l'administration et conforme aux effets pharmacodynamiques de Neulasta.</p> <p>[...]</p>	<p>Un nombre de leucocytes égal ou supérieur à $100 \times 10^9/l$ a été observé chez moins de 1% des sujets recevant Neulasta. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Une telle élévation de leucocytes est transitoire, spécifiquement observée 24 à 48 heures après l'administration et conforme aux effets pharmacodynamiques de ce médicament Neulasta. De part les effets cliniques et le potentiel de leucocytose, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement. Si, après la date prévue du nadir, le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/l$, ce médicament doit être arrêté immédiatement.</p>
4.5 Interaction	<p>Neulasta doit être administré environ 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique, en raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. Au cours des études cliniques, Neulasta a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Neulasta et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de Neulasta et du 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosupresseur.</p> <p>[...]</p> <p>Des études spécifiques d'interactions médicamenteuses ou de métabolisme n'ont pas été réalisées. Cependant, les études-cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Neulasta et d'autres médicaments.</p>	<p>Neulasta doit être administré environ au moins 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique, en raison de la sensibilité potentielle des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. Au cours des études essais cliniques, Neulasta a été administré 14 jours avant la chimiothérapie, sans risque particulier. L'utilisation concomitante de Neulasta et d'un agent de chimiothérapie n'a pas été évaluée chez les patients. Dans les modèles animaux, l'administration concomitante de Neulasta et du 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosupresseur.</p> <p>[...]</p> <p>Des études spécifiques d'interactions médicamenteuses ou de métabolisme n'ont pas été réalisées. Cependant, les études essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Neulasta et d'autres médicaments.</p>
4.6 Fertilité, grossesse et	Il n'existe aucune donnée disponible portant sur l'utilisation du pegfilgrastim	<p>Grossesse</p> <p>Il n'existe aucune pas ou peu de données disponibles portant sur l'utilisation</p>

allaitemen	<p>chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel n'est pas connu dans l'espèce humaine.</p> <p>Neulasta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.</p> <p>En l'absence de donnée cliniques chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Neulasta chez la femme qui allaité.</p>	<p>du pegfilgrastim chez la femme enceinte. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel n'est pas connu dans l'espèce humaine.</p> <p>Neulasta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue n'est pas recommandé chez la femme enceinte, ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Les femmes qui débutent une grossesse au cours du traitement par Neulasta doivent être incitée à s'inscrire dans le Programme de Surveillance des Grossesses d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.</p> <p>Allaitement En l'absence de donnée cliniques chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Neulasta chez la femme qui allaité. Les données concernant l'excrétion de Neulasta et de ses métabolites dans le lait maternel sont insuffisantes, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.</p> <p>La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Neulasta doit être pris en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par Neulasta pour la mère.</p> <p>Les femmes qui allaitent au cours du traitement par Neulasta doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance de l'Allaitement d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.</p> <p>Fertilité Le pegfilgrastim n'a pas affecté la qualité de reproduction ou la fertilité chez les rats mâles et femelles recevant des doses hebdomadaires cumulées environ 6 à 9 fois supérieures à la posologie humaine recommandée (basée sur l'aire de la surface corporelle) (voir rubrique 5.3).</p>
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.	Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Neulasta n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8 Effets indésirables	<p>Lors d'études cliniques randomisées chez des patients atteints de tumeurs malignes et traités par une chimiothérapie cytotoxique suivie de Neulasta, la plupart des effets indésirables observés ont été attribués à la pathologie maligne sous-jacente ou à la chimiothérapie cytotoxique.</p> <p>L'effet indésirable très fréquent lié à l'administration du produit à l'étude a le plus souvent rapporté a été la douleur osseuse. La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire et a pu être contrôlée chez la</p>	<p>Résumé du profil de tolérance Lors d'études cliniques randomisées chez des patients atteints de tumeurs malignes et traités par une chimiothérapie cytotoxique suivie de Neulasta, la plupart des effets indésirables observés ont été attribués à la pathologie maligne sous-jacente ou à la chimiothérapie cytotoxique.</p> <p>L'effet indésirable très fréquent lié à l'administration du produit à l'étude a le plus souvent rapporté a été la douleur osseuse. Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été la douleur osseuse (très fréquent [≥1/10] et la</p>

	<p>plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.</p> <p>Des réactions de type allergique, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-oedème, dyspnée, hypotension, réactions au site d'injection, érythème et bouffées vaso-motrices apparaissant au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées avec Neulasta. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié devra être administré, associé à un suivi étroit du patient pendant plusieurs jours. Le pegfilgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.</p>	<p>douleur musculo-squelettique (fréquent). La douleur osseuse a été en général d'intensité légère à modérée, transitoire et a pu être contrôlée chez la plupart des patients par l'administration d'antalgiques classiques.</p> <p>Des réactions de type allergique d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, rash cutané, urticaire, angio-oedème, dyspnée, érythème, bouffées vaso-motrices et hypotension, réactions au site d'injection, érythème et bouffées vaso-motrices apparaissant sont apparues au cours de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées avec par Neulasta (peu fréquent [$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$]). Des réactions allergiques graves, incluant une anaphylaxie peuvent apparaître chez les patients recevant Neulasta (peu fréquent). Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Si une réaction allergique grave survient, un traitement approprié devra être administré, associé à un suivi étroit du patient pendant plusieurs jours. Le pegfilgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave. (voir rubrique 4.4).</p> <p>Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été peu fréquemment rapporté ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ; voir rubrique 4.4 et rubrique « description de certains effets indésirables » ci-dessous.</p> <p>Une splénomégalie, en général asymptomatique, est peu fréquente.</p> <p>Des cas peu fréquents de rupture splénique dont certaines pouvant être d'issue fatale ont été observés après administration de pegfilgrastim (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas peu fréquents d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Peu fréquemment ils ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être d'issue fatale (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs sains de drépanocytose ou atteints d'anémie falciforme (peu fréquent [$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$] chez les patients atteints d'anémie falciforme) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Tableau résumé des effets indésirables Les données dans le tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de façon spontanée. Dans chaque niveau de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre</p>
--	---	--

décroissant de gravité.					
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu Fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)	Très rare ($< 1/10\,000$)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie ¹ Hyperleucocytose ¹	Crises drépanocytaires ² ; Splénomégalie ² ; Rupture splénique ²		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité ; Anaphylaxie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation des concentrations d'acide urique		
Affections du système nerveux	Céphalées ¹				
Affections vasculaires			Syndrome de fuite capillaire ¹		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Syndrome de détresse respiratoire aiguë ² ; Effets indésirables pulmonaires (pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires)		
Affections gastro-intestinales	Nausées ¹				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) ^{1,2} ; Vascularite cutanée ^{1,2}		

	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur osseuse	Douleur musculo-squelettique (myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur dorsale, douleur musculo-squelettique, cervicalgie)		
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ¹ Douleur thoracique non cardiaque	Réaction au site d'injection ²		
	Investigations		Augmentation des concentrations de lactate-déshydrogénase et de phosphatases alcalines ¹ ; Anomalie des tests de la fonction hépatique avec augmentation transitoire des ALAT ou des ASAT ¹		
	Affections du rein et des voies urinaires		Glomérulonéphrite ²		

1 Voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.
 2 Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance après commercialisation, mais n'a pas été observé lors des essais cliniques randomisés, contrôlés chez l'adulte. La catégorie de fréquence a été estimée par un calcul statistique basé sur 1576 patients ayant reçu Neulasta dans neuf essais cliniques randomisés.

Description de certains effets indésirables
 Des cas peu fréquents de syndrome de Sweet ont été rapportés ; dans certains cas la pathologie maligne hématologique sous-jacente peut être mise en cause.
 Des cas peu fréquents de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par Neulasta. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Neulasta n'est pas connu.
 Des réactions au site d'injection, incluant érythème au site d'injection (peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ainsi que des douleurs au site d'injection (fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont survenues au cours de l'administration initiale ou lors de la poursuite du traitement par Neulasta.
 Des cas fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) d'hyperleucocytose (leucocytes $> 100 \times 10^9/l$) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

	<p>Des augmentations réversibles, légères à modérées des concentrations d'acide urique et de phosphatasées alcalines, sans signes cliniques associés, ont été fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; des augmentations réversibles, légères à modérées de la concentration de lactate-déshydrogénase, sans signes cliniques associés, ont été très peu fréquentes ($\geq 1/10$) chez des patients recevant Neulasta à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique.</p> <p>Des nausées ont été observées chez des volontaires sains et chez des patients recevant une chimiothérapie.</p> <p>Après administration de pegfilgrastim, des cas fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et généralement asymptomatiques d'augmentation du volume de la rate ainsi que de très rares cas de rupture splénique pouvant entraîner une issue fatale ont été observés (voir rubrique 4.4). Les autres effets indésirables fréquemment rapportés ont été : douleurs, douleur au site d'injection, douleur thoracique (non cardiaque), céphalées, arthralgie, myalgie, rachialgie, douleur des membres, douleur osseuse et cervicalgie.</p> <p>De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, infiltration et fibrose pulmonaires, ont été rapportés. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant entraîner une issue fatale (voir rubrique 4.4).</p> <p>De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) de thrombopénie et d'hyperleucocytose ont été rapportés.</p> <p>De rares cas ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) de syndrome de Sweet ont été rapportés, bien que certains cas puissent être reliés à la pathologie maligne hématologique sous-jacente.</p> <p>De très rares cas ($< 1/10000$) de vascularites cutanées ont été rapportés chez les patients traités par Neulasta. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant Neulasta n'est pas connu.</p> <p>Des cas peu fréquents ($< 1/10000$) d'anomalies des tests de la fonction hépatique : augmentation des ALAT (alanine aminotransférase) ou des ASAT (aspartate aminotransférase), ont été observés chez les patients ayant reçu du pegfilgrastim après chimiothérapie cytotoxique. Ces augmentations étaient transitoires et les valeurs sont revenues à la normale.</p> <p>Des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients atteints d'anémie falciforme (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des cas fréquents de thrombopénie ont été rapportés.</p> <p>Population pédiatrique Enfants</p> <p>L'expérience chez l'enfant est limitée. Il a été observé une fréquence plus élevée d'évènements indésirables graves chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (92%) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans respectivement (80% et 67%) et aux adultes. L'effet indésirable le plus fréquent rapporté était la douleur osseuse (voir rubriques 5.1 et 5.2).</p> <p>L'expérience chez l'enfant est limitée. Il a été observé une fréquence plus</p>
--	--

		<p>élévée d'effets indésirables graves chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (92%) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans respectivement (80% et 67%) et aux adultes. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était la douleur osseuse (voir rubriques 5.1 et 5.2).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p>
4.9 Surdosage	Aucun cas de surdosage de Neulasta n'a été rapporté chez l'Homme.	<p>Aucun cas de surdosage de Neulasta n'a été rapporté chez l'Homme. Des doses uniques de 300 µg/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à un nombre limité de volontaires sains et de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sans effets indésirables graves. Les événements indésirables étaient similaires à ceux des sujets recevant des doses inférieures de pegfilgrastim.</p>
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	<p>Classe pharmacothérapeutique : cytokines,-code ATC : L03AA13 [...]</p> <p>Dans deux études pivots randomisées, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque de stade II-IV, traitées par une chimiothérapie myélosuppressive associant doxorubicine et docétaxel, l'administration de pegfilgrastim, à la posologie d'une injection unique une fois par cycle, a entraîné la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile de façon similaire à celle observée après administration quotidienne de filgrastim (avec une durée médiane d'administration de 11 jours). En l'absence de facteurs de croissance, une neutropénie de grade 4 d'une durée moyenne de 5 à 7 jours et une incidence de 30% à 40% de la neutropénie fébrile ont été décrites avec ce protocole. Dans une étude (n = 157), avec une dose unique de 6 mg de pegfilgrastim, la durée moyenne de neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,8 jour comparée à 1,6 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,23 jour ; IC à 95% de -0,15 à 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13% pour les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20% pour les patientes traitées par filgrastim (différence de 7% ; IC à 95% de -19% à 5%). Dans une seconde étude (n = 310), avec une dose ajustée au poids du patient (100 microgrammes /kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95% de -0,36 à 0,30). Le taux global de neutropénie fébrile a été de 9% chez les patientes traitées par pegfilgrastim et de 18% chez celles traitées par filgrastim (différence de 9% ; IC à 95% de -16,8% à -1,1%).</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : cytokines immunostimulants, facteur de stimulation des colonies, Ceode ATC : L03AA13 [...]</p> <p>Dans deux études pivots randomisées, en double aveugle, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque de stade II-IV, traitées par une chimiothérapie myélosuppressive associant doxorubicine et docétaxel, l'administration de pegfilgrastim, à la posologie d'une injection unique une fois par cycle, a entraîné la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile de façon similaire à celle observée après administration quotidienne de filgrastim (avec une durée médiane d'administration de 11 jours). En l'absence de facteurs de croissance, une neutropénie de grade 4 d'une durée moyenne de 5 à 7 jours et une incidence de 30% à 40% de la neutropénie fébrile ont été décrites avec ce protocole. Dans une étude (n = 157), avec une dose unique de 6 mg de pegfilgrastim, la durée moyenne de neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,8 jour comparée à 1,6 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,23 jour ; IC à 95% de -0,15 à 0,63). Sur l'ensemble de l'étude, le taux de neutropénie fébrile a été de 13% pour les patientes traitées par pegfilgrastim comparé à 20% pour les patientes traitées par filgrastim (différence de 7% ; IC à 95% de -19% à 5%). Dans une seconde étude (n = 310), avec une dose ajustée au poids du patient (100 microgrammes /kg), la durée moyenne de la neutropénie de grade 4 pour le groupe pegfilgrastim a été de 1,7 jour comparée à 1,8 jour pour le groupe filgrastim (différence de 0,03 jour ; IC à 95% de -0,36 à 0,30). Le taux global de neutropénie fébrile a été de 9% chez les patientes traitées par pegfilgrastim et de 18% chez celles traitées par filgrastim (différence de 9% ; IC à 95% de -16,8% à -1,1%).</p> <p>[...]</p> <p>Dans une étude de phase II (n = 37) multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des enfants présentant un sarcome et ayant reçu une dose de</p>

		pegfilgrastim de 100 µg/kg après un premier cycle de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VAdriaC/IE), la durée de la neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 x 10 ⁹) était plus longue chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (8,9 jours) comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (6 jours et 3,7 jours, respectivement) et aux adultes. De plus une incidence plus élevée de la neutropénie fébrile a été observée chez les jeunes enfants âgés de 0 à 5 ans (75%), comparé aux enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (70% et 33%, respectivement) et aux adultes (voir rubriques Effets indésirables, Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques).
5.1 Propriétés pharmacocinétiques	Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim ne sont pas modifiés chez les sujets âgés (> 65 ans).	<p>Personnes âgées Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim ne sont pas modifiés chez les sujets âgés (> 65 ans).</p> <p>Population pédiatrique La pharmacocinétique du pegfilgrastim a été étudiée chez 37 enfants atteints d'un sarcome et ayant reçu une dose de pegfilgrastim de 100 µg/kg après la fin d'une chimiothérapie (VAdriaC/IE). Les plus jeunes enfants (0 à 5 ans) ont présenté une exposition moyenne au pegfilgrastim (AUC) (\pm écart-type) (47,9 \pm 22,5 µg x hr/ml) plus élevée que les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 12 à 21 ans (22,0 \pm 13,1 µg x hr/ml et 29,3 \pm 23,2 µg x hr/ml respectivement) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). A l'exception du groupe d'enfants les plus jeunes (0-5 ans), l'AUC moyenne chez les enfants semble similaire à celle des adultes présentant un cancer du sein à haut risque de stade II-IV et ayant reçu 100 µg/kg de pegfilgrastim après la fin d'une chimiothérapie par doxorubicine/docetaxel (voir rubriques Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques)</p>
5.3 Données de sécurité préclinique	[...] Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, le pegfilgrastim administré à faibles doses a entraîné chez la lapine une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire). Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les conséquences de ces observations ne sont pas connues chez l'Homme.	[...] Aucun effet indésirable n'a été observé dans la progéniture de la rate ayant reçu du pegfilgrastim par voie sous-cutanée pendant la gestation ; par ailleurs, le pegfilgrastim administré à faibles doses cumulées correspondant à approximativement 4 fois la dose recommandée chez l'Homme par voie sous-cutanée a entraîné chez les lapines gestantes une toxicité embryo-fœtale (perte embryonnaire), qui n'a été pas observée lorsqu'elles étaient exposées à la dose recommandée chez l'Homme. Dans les études effectuées chez le rat, le passage transplacentaire du pegfilgrastim a été mis en évidence. Les études chez les rats indiquent que la performance de reproduction, la fertilité, le cycle ovarien, la durée pré-coïtale, et la survie intra-utérine n'ont pas été affectés par l'administration sous-cutanée du pegfilgrastim. Les conséquences de ces observations ne sont pas connues chez l'Homme.
6. Données pharmaceutiques	Durée de conservation : 30 mois	Durée de conservation : 30 mois-3 ans
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	0,6 ml de solution injectable en-seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon en caoutchouc et d'une aiguille en acier inoxydable. Boîte de une seringue sécurisée ou non, avec ou sans plaquette	0,6 ml de solution injectable en-seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon en caoutchouc et d'une aiguille en acier inoxydable avec ou sans système automatique de protection de l'aiguille.

	<p>thermoformée. Usage unique exclusivement.</p> <p>Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) (voir rubrique 4.4).</p> <p>...</p>	<p>Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Chaque seringue préremplie contient 0,6 ml de solution injectable. Boîte de une seringue préremplie sécurisée ou non, avec ou sans plaquette thermoformée. Usage unique exclusivement.</p> <p>Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) (voir rubrique 4.4).</p> <p>...</p>
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	Tout produit médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.