UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année 2017 N° 107

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Études Spécialisées en Santé Publique et Médecine Sociale

par

Lucie CAZET

née le 16 mai 1989 à Longjumeau

_____

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2017

_____

DÉTERMINANTS ET ÉLÉMENTS DE COÛTS DE LA PRESCRIPTION DES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA LIGNÉE LEUCOCYTAIRE EN CANCÉROLOGIE EN PAYS DE LA LOIRE

_____

Président : Madame le Professeur Leïla MORET

Directrice de thèse : Pr Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Remerciements

Je tiens à adresser mes remerciements :

Au Pr Leïla Moret, qui nous a accueillis, guidés et conseillés tout au long de ce chemin qu'est l'Internat de Santé Publique et de Médecine Sociale. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, merci pour les entretiens et le soutien que vous m'avez apporté quand je ne voyais plus le chemin se dessiner. Merci surtout d'impulser cette dynamique d'équipe si importante dans notre spécialité, les ISP de Nantes ont beaucoup de chance de vous avoir.

Au Dr Caroline Victorri-Vigneau, qui incarne pour moi la directrice de thèse idéale. Merci de ta patience, de tes encouragements, de tes délais intenables et de ton aide efficiente. Tu as toujours cru en moi quand moi je n'y croyais pas, et c'est exactement ce qu'il me fallait. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Aux Drs Jacques Pivette et Anicet Chaslerie, pour m'avoir fait découvrir le Service Médical de l'Assurance Maladie et donné la possibilité de travailler sur ce sujet délicat du bon usage des ressources en santé. Bénéficier de votre expérience est un trésor de connaissance précieux pour ma jeune carrière.

Au Dr Brice Leclère, qui a su démystifier cette vaste discipline qu'est la Santé Publique et nous faire comprendre que nous sommes tous les maillons complémentaires d'une même et grande spécialité indispensable à la médecine actuelle.

A Noémie Terrien, au Pr Didier Lepelletier, au Dr Patrick Lamour, au Dr Hélène Abbey, au Dr Jacques Pivette et à Philippe Tessier, pour m'avoir accueillie en stage, supporté mes bêtises de néophyte et formée à autant de domaines que sont la Qualité et la Gestion des risques, l'Hygiène hospitalière, la Promotion de la santé et l'Economie de la Santé. C'est grâce à vous si je me sens compétente à l'heure actuelle et je ne vous en remercierais jamais assez

A tous mes collègues de travail, médecins, pharmaciens, infirmières, aides-soignantes, qualiticiennes, ingénieurs, chargés de mission, analystes, statisticiennes, secrétaires, juristes, économistes, que j'ai pu croisé de semestres en semestres, c'est grâce à vous si je me sens épanouie dans mon futur métier aujourd'hui. Vous m'avez fait découvrir que l'interdisciplinarité et le travail d'équipe est la principale richesse de la Santé Publique et sa force.

A Solène, Bénédicte, Mélanie, Anne-Laure, Nathalie, Stéphanie, Lise, Bastien, Damien, Simon, Lucile, Basile, Delphine, Lucie, Morgane, pour avoir fait de cette Internat un vrai moment d'échanges et de plaisir, je n'aurai pas pu rêver de meilleurs co-internes.

A toute ma famille, qui m'a soutenue de loin et a fait le trajet ce jour pour l'un des moments les plus importants de ma vie. Cette thèse est dédiée **à ma grand-mère**, qui n'a malheureusement pas vécu assez longtemps pour m'entendre prêter serment, mais qui, j'en suis sûre, est fière de moi où qu'elle soit.

A Maxime Thuissard, pour son amour et sa patience lors des longs moments d'écriture et de relecture.

A tous mes amis, qui ont, à un moment ou un autre, entendu parler de cette thèse et n'ont jamais été avares en mots d'encouragements.

« L'omniprésence de l'industrie pharmaceutique à tous les stades de la décision est un fait, avant d'être une critique. […] Résultat : ce sont les producteurs eux-mêmes qui, de fait, procèdent à l'évaluation de leur production. »

Frachon Irène. « Mediator 150 mg: sous-titre censuré ». Editions dialogues.fr; 2010. 148 p.

Table des matières

REMERCIEMENTS ..... **I**
TABLE DES MATIÈRES ..... **III**
LISTE DES ABRÉVIATIONS ..... **VI**
TABLE DES TABLEAUX ..... **VII**
TABLE DES FIGURES ..... **VIII**

INTRODUCTION **1**

PREMIÈRE PARTIE. FACTEURS DE CROISSANCE DE LA LIGNÉE LEUCOCYTAIRE (G-CSF) EN PAYS DE LA LOIRE **3**

I. CARACTÉRISTIQUES DU G-CSF EN PHYSIOLOGIE HUMAINE **3**

1. LES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES (PNN) 3
2. LA GRANULOPOÏESE NEUTROPHILE 4
3. LE GRANULOCYTE – COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF) 5

II. LES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA LIGNÉE LEUCOCYTAIRE RECOMBINANTS **7**

1. LES BIOMÉDICAMENTS 7
2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES G-CSF 7
3. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 8
   3.1 VIH *9*
   3.2. Neutropénies sévères chroniques *9*
   3.3. Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et greffes de mœlle osseuse *10*
   3.4. Recommandations de prise en charge des neutropénies fébriles chimio-induites *11*
4. EFFETS INDÉSIRABLES 13
5. LES DIFFÉRENTES SPÉCIALITÉS DE G-CSF RECOMBINANTS COMMERCIALISÉS 14
   5.1. Filgrastim *14*
   5.2. Lénograstim *15*
   5.3. Pegfilgrastim *16*
   5.4. Données d'efficacité comparée *17*
6. BIOSIMILAIRES 18
   6.1. Définition et réglementation des biosimilaires. *18*
   6.2. Enjeux économiques des biosimilaires *20*
   6.3. Biosimilaires des G-CSF *20*
7. TABLEAU RÉCAPITULATIF DES G-CSF 22

III. DONNÉES DE CONSOMMATION DES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA LIGNÉE LEUCOCYTAIRE **23**

1. DONNÉES INTERNATIONALES 23
2. DONNÉES FRANÇAISES ET LIGÉRIENNES 24

DEUXIÈME PARTIE. DÉTERMINANTS ET ÉLÉMENTS DE COÛTS DE LA PRESCRIPTION DES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA LIGNÉE LEUCOCYTAIRE EN CANCÉROLOGIE EN PAYS DE LA LOIRE.....26

I. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 26

1. CONTEXTE 26
2. OBJECTIFS 28

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES 29

1. DONNÉES 29
   1.1 Source des données 29
   1.2. Comité de pilotage 30
2. POPULATION 31
   2.1 Sélection de la population 31
   2.2 Recueil des variables démographiques dans le DCIR 32
3. INCLUSION DES PATIENTS 32
   3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion 32
   3.2. Recueil des cancers dans le DCIR 32
4. OBJECTIF PRINCIPAL 34
   4.1 Critère de jugement principal 34
   4.2. Recueil des variables relatives aux G-CSF dans le DCIR 35
5. VARIABLES INTERPRÉTÉES 36
   5.1 Variables de gravité de la maladie 36
   5.2. Variables estimant la survenue d'un événement intercurrent 37
   5.3. Variables estimant la surveillance des traitements 38
6. ÉLÉMENTS DE COÛTS 39
7. ANALYSES 39

III. RÉSULTATS 41

1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ET DES CYCLES DE TRAITEMENT PAR G-CSF 41
   1.1 Description de la population 41
   1.2. Répartition des cancers 42
   1.3. Comorbidités des patients de l'étude 44
   1.4. Description des cycles de traitement : hypothèse des cycles à 20 jours 45
2. MODELES GLOBAUX DE COMPARAISON DES STRATÉGIES DE TRAITEMENT 48
   2.1 Modèle 1 : comparaison entre les initiations de traitement par un G-CSF d'action quotidienne et un G-CSF d'action retard. 48
   2.2. Modèle 2 : comparaison entre les initiations par filgrastim référent et par un biosimilaire du filgrastim 50
3. MODÈLES SÉQUENCÉS DE COMPARAISON DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE TRAITEMENT SUR LA SOUS-POPULATION DES CANCERS SOLIDES 52
   3.1 Modèle 1 : comparaison entre les initiations de traitement par un G-CSF d'action quotidienne et un G-SCF d'action retard 53
   3.2 Modèle 2 : comparaison entre les initiations par filgrastim référent et par un biosimilaire du filgrastim 53
4. ÉLÉMENTS DE COÛTS DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE TRAITEMENT 56

IV. DISCUSSION 57

1. SYNTHÈSE ET INTERPRÉTATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS 57
2. COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE 60
3. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE 62

2.1 Choix méthodologiques 62

2.2. Forces et limites des bases de données médico-administratives 63

2.3. Critique de la méthode d'analyse 65

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 67

ANNEXES 68

ANNEXE 1. LISTE DES DIFFÉRENTS CODES CIM-10 (CODES À TROIS CARACTÈRES) ET CCAM UTILISÉS DANS L'ÉTUDE 68

ANNEXE 2. DESCRIPTION DES DÉCÈS 70

ANNEXE 3. DESCRIPTION DES SWITCHES 72

ANNEXE 4. DESCRIPTION DES ANTIBIOTHÉRAPIES. 74

ANNEXE 5. CONSOMMATION DE SOINS 75

BIBLIOGRAPHIE 77

Liste des abréviations

AIS	Actes Infirmiers de Soins
ALD	Affections de Longue Durée
AMI	Actes Médico-Infirmiers
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique, Chimique
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CFU	Colony Forming Unit
CH	Cancer Hématologique
CIM-10	Classification Internationale des Maladies 10^{e} version
CMUc	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDIMTS	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CS	Cancer Solide
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCIR	Datamart de Consommation Inter-Régimes
DDJ	Dose Définies Journalières
DSI	Démarche de Soins Infirmiers
DRSM	Direction Régionale du Service Médical
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ET	Ecart-Type
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GM-CSF	Granulocyte Monocyte – Colony Stimulating Factor
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MGG	May-Grünwald Giemsa
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NFS	Numération Formule Sanguine
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
OMEDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
PHMEV	Prescription Hospitalière de Médicament Exécutée en Ville
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNN	Poly-Nucléaires Neutrophiles
RG	Régime Général
RSI	Régime Social des Indépendants
SMR	Service Médical Rendu
SNIIR-AM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TNB	Table Nationale de codage de Biologie
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des tableaux

Tableau 1	Service Médical Rendu (SMR) et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de NEUPOGEN® selon ses indications	p.14
Tableau 2	SMR et ASMR de GRANOCYTE® selon ses indications	p.15
Tableau 3	Synthèse des différents G-CSF présents et à venir sur le marché français	p.22
Tableau 4	Liste des facteurs de croissance de la lignée leucocytaire sélectionnés dans l'étude	p.34
Tableau 5	DDJ définies par l'OMS pour les G-CSF	p.36
Tableau 6	Caractéristiques de la population incluse selon les stratégies de traitement par G-CSF choisies	p.42
Tableau 7	Caractéristiques des cancers inclus	p.44
Tableau 8	Description des comorbidités identifiées	p.45
Tableau 9	Répartition des délais dans la population totale incluse et la sous-population ayant eu une unique séance de chimiothérapie intra-hospitalière dans les 20 premiers jours post-initiation	p.46
Tableau 10	Estimation du nombre de jours réels d'exposition aux G-CSF selon la répartition des DDJ délivrées par jour et par patient et en fonction des molécules utilisées et en absence de switch	p.47
Tableau 11	Description des deux stratégies d'initiation de traitement par G-CSF	p.49
Tableau 12	Paramètres d'ajustement des différentes régressions comparant les initiations de traitement par G-CSF de formes quotidiennes et retards	p.50
Tableau 13	Description des traitements par filgrastim sous sa forme de molécule référente ou sous ses formes biosimilaires	p.51
Tableau 14	Paramètres d'ajustement des différentes régressions comparant les initiations de traitement par filgrastim et ses biosimilaires	p.52
Tableau 15	Analyse multivariée en deux temps des stratégies d'initiation par G-CSF de formes d'action différentes dans le cas des cancers solides	p.54
Tableau 16	Analyse multivariée en deux temps des stratégies d'initiations par filgrastim sous sa forme de molécule référente et sous ses formes biosimilaires dans le cas des cancers solides	p.55
Tableau 17	Tableau factuel des coûts moyens par patient en fonction des stratégies de traitement choisies	p.56

Table des figures

Figure 1	Deux polynucléaires neutrophiles entourés de globules rouges en microscopie optique	p.3
Figure 2	La place de la granulopoïèse dans l'hématopoïèse humaine	p.4
Figure 3	Séquence peptidique du G-CSF	p.5
Figure 4	Diminution du taux de neutrophiles lors d'une chimiothérapie cytotoxique avec et sans traitement par G-CSF	p.8
Figure 5	Étapes de la chimiothérapie intensive soutenue par transplantation de cellules souches hématopoïétiques et place du G-CSF dans ce processus	p.10
Figure 6	Algorithme d'évaluation du patient pour le choix du type de prophylaxie par G-CSF d'après les recommandations de l'EORTC	p.12
Figure 7	Structure biologique du pegfilgrastim	p.16
Figure 8	Répartition des différents G-CSF prescrits par régions en France en 2014	p.25
Figure 9	Montants remboursés et nombre de patients mensuels traités par filgrastim et pegfilgrastim de 2012 à 2015 en Pays de la Loire	p.27
Figure 10	Organisation des données du SNIIR-AM	p.30
Figure 11	Schéma de sélection de la population-cible	p.31
Figure 12	Logigramme de sélection des patients	p.41
Figure 13	Répartition des cancers parmi la population incluse	p.43
Figure 14	Répartition des comorbidités identifiées	p.45

Introduction

La pathologie cancéreuse reste la première cause de mortalité en France avec environ 150 000 décès chaque année. Le nombre de nouveaux cas a doublé au cours des trente dernières années, cependant la mortalité a parallèlement régulièrement diminué avec une amélioration de la survie à 5 ans pour la plupart des cancers et notamment les plus prévalents (sein, côlon, prostate et hémopathies) (1–3). Cette diminution notable de la mortalité permet d'affirmer qu'un patient sur deux guérit après un diagnostic de cancer. Aujourd'hui en France, ce sont près de 3 millions d'individus qui vivent avec ou après un cancer. Dès lors, si le principal objectif est de guérir toujours plus de patients, le Plan Cancer 2014-2019 met aussi en avant l'importance de préserver la continuité et la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie, notamment en amplifiant les efforts pour réduire la toxicité des traitements et en améliorant l'accès à des soins de support adéquats (4).

Si le cancer fait appel à des traitements différents, l'un des plus employés tout en étant le plus toxique est la chimiothérapie cytotoxique (5), qu'elle soit seule ou associée à un acte chirurgical, une radiothérapie, une hormonothérapie ou une immunothérapie. Cette cytotoxicité est liée à l'action systémique des molécules utilisées sur l'organisme. Elle provoque des effets indésirables bien connus : nausées, vomissements, mucite, troubles intestinaux, alopécie, et bien d'autres. L'un de ces effets indésirables le plus fréquent et le plus menaçant est la neutropénie chimio-induite. La neutropénie expose en effet le malade déjà fragilisé par sa pathologie cancéreuse et son traitement à un risque vital d'infection opportuniste. Elle se manifeste le plus souvent par une fièvre, on parle alors de neutropénie fébrile. La neutropénie fébrile se définit par un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/mm^3 et une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C (ou signes cliniques de sepsis). Elle est aussi associée à des retards et/ou des diminutions de doses de traitement, diminuant l'efficacité des protocoles de chimiothérapie.

Pour pallier à cette cytotoxicité, l'arsenal thérapeutique des oncologues compte depuis trente ans des médicaments biologiques appelés « facteurs de croissance de la lignée leucocytaire » ou G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Si leur usage est bien défini au regard du risque neutropéniant de la chimiothérapie cytotoxique (6,7), la stratégie de traitement et les molécules utilisées sont plus ou moins laissées au libre choix du prescripteur. Selon les essais cliniques ayant abouti à leurs autorisations de mise sur le marché, chacune de ces molécules possède une efficacité équivalente dans cette indication, leur choix est donc guidé par d'autres arguments tels que le confort du patient, la conservation des produits (lumière, chaleur), voire par un argument économique. Ce dernier est particulièrement pertinent dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses fixées par l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) en France. Quels sont, dès lors, les facteurs intervenant dans le choix entre les différentes stratégies de traitement par G-CSF au cours d'une chimiothérapie anti-cancéreuse ?

Après avoir rappelé dans une première partie les connaissances actuelles sur les G-CSF et exposé quelques données de consommation de ces médicaments, ce travail présentera, dans une seconde partie, un état des lieux de la prescription des G-CSF en cancérologie en Pays de la Loire en cherchant à comparer les différentes stratégies de traitement et à mettre en évidence des déterminants de prescription et des éléments de coût de ces stratégies.

PREMIÈRE PARTIE

Facteurs de croissance de la lignée leucocytaire (G-CSF) en Pays de la Loire

I. Caractéristiques du G-CSF en physiologie humaine

1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les polynucléaires sanguins se répartissent en 3 lignées cellulaires, toutes issues de la même cellule progénitrice myéloïde de la mœlle osseuse : les basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles. En microscopie optique, les polynucléaires neutrophiles ont un noyau polylobé et ne fixent pas la coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG) (***Figure 1***). Ils représentent 65% des leucocytes sanguins circulants et ont une durée de vie courte de 10 à 12 heures dans la circulation.

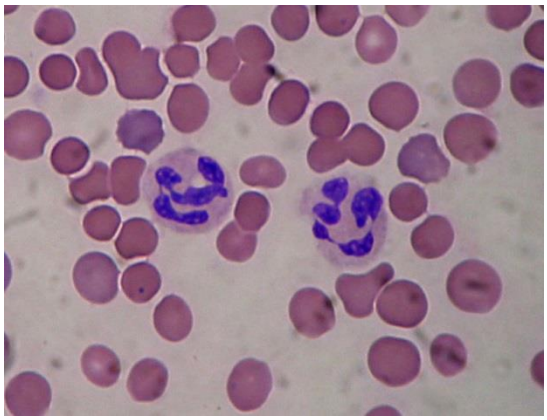


Figure 1*. Deux polynucléaires neutrophiles entourés de globules rouges en microscopie optique.*

Les PNN ont un rôle primordial de phagocytose dans la réponse immunitaire innée. Ils sont en effet capables de reconnaître des éléments étrangers ou infectés grâce aux antigènes de surface de ceux-ci. Ces éléments sont ensuite phagocytés par le neutrophile puis détruits par ses lysosomes cytoplasmiques. Lors d'une infection, la réponse immunitaire engendrée augmente le nombre de PNN qui migrent alors dans le sang périphérique avant de sortir des vaisseaux sanguins pour se localiser dans les tissus au niveau du foyer d'infection. Ce mécanisme d'attraction, appelé chimiotactisme, est rendu possible grâce à la sécrétion de cytokines inflammatoires par les mastocytes, macrophages et autres cellules tissulaires. Les PNN meurent dans les tissus en 1 à 3 jours.

2. La granulopoïèse neutrophile

La mœlle osseuse produit 50 milliards de PNN chaque jour. Ces granulocytes matures sont le point final de la différenciation de progéniteurs puis de précurseurs de la lignée neutrophile. Les progéniteurs précoces de la lignée granulocytaire, nommés CFU (Colony Forming Unit) – Granulocytaire Monocytaire (GM), proviennent de la différenciation des cellules souches myéloïdes sous l'action du Granulocyte Monocyte – Colony Stimulating Factor (GM-CSF). Les CFU-GM se diversifient ensuite en CFU – Monocyte (M) et CFU – Granulocyte (G) sous l'influence respective du Monocyte – Colony Stimulating Factor (M-CSF) et du G-CSF. Le G-CSF est par la suite indispensable au progéniteur tardif pour continuer sa différenciation en myéloblaste, promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte et enfin en polynucléaire neutrophile (***Figure 2***). Le G-CSF est donc une cytokine indispensable à la formation des PNN dans la mœlle osseuse.

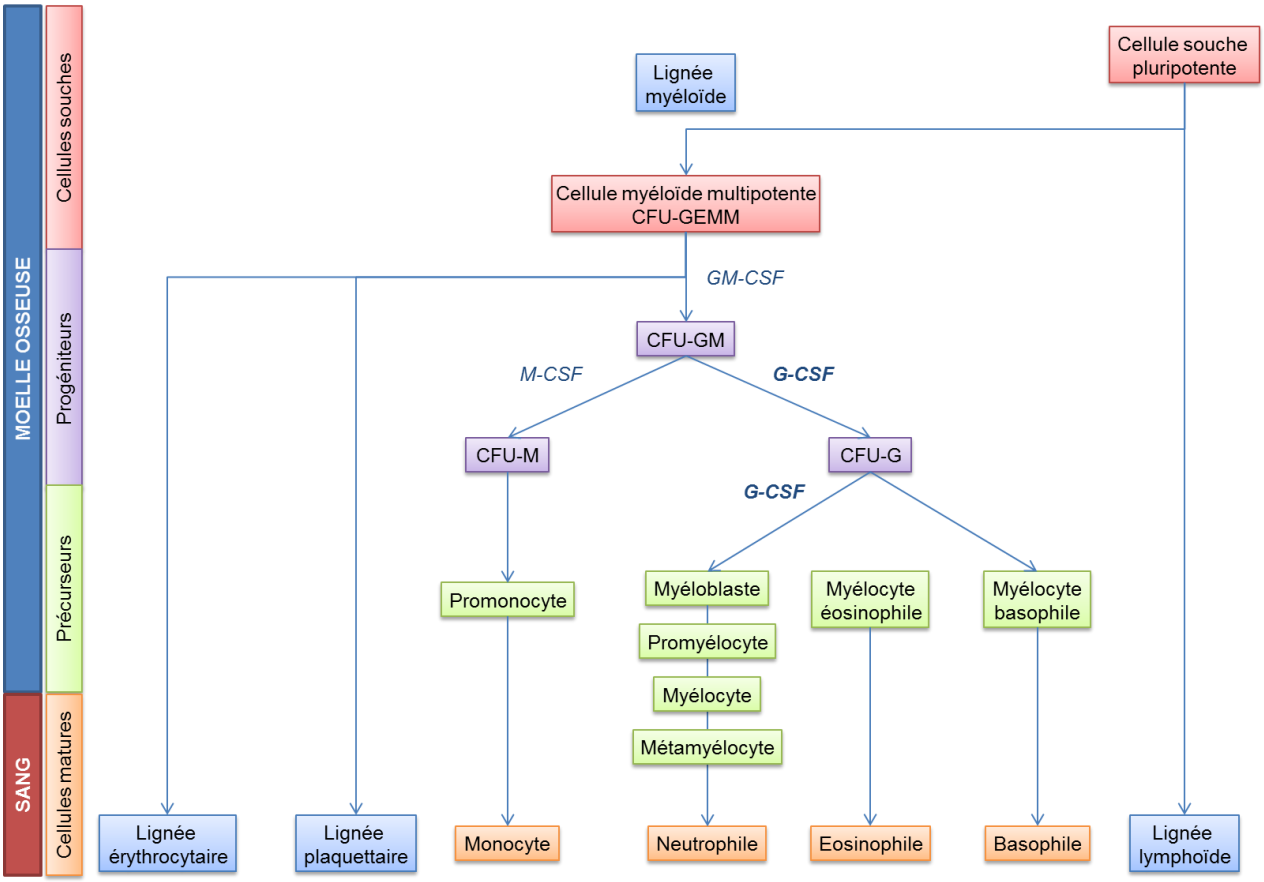


***Figure 2**. La place de la granulopoïèse dans l'hématopoïèse humaine.*

3. Le Granulocyte – Colony Stimulating Factor (G-CSF)

Le G-CSF physiologique humain, découvert en 1985, est une protéine O-glycosylée avec un poids moléculaire de 18 987 Da et composée de 207 acides aminés avec une séquence NH_2 terminale (8) (***Figure 3***).

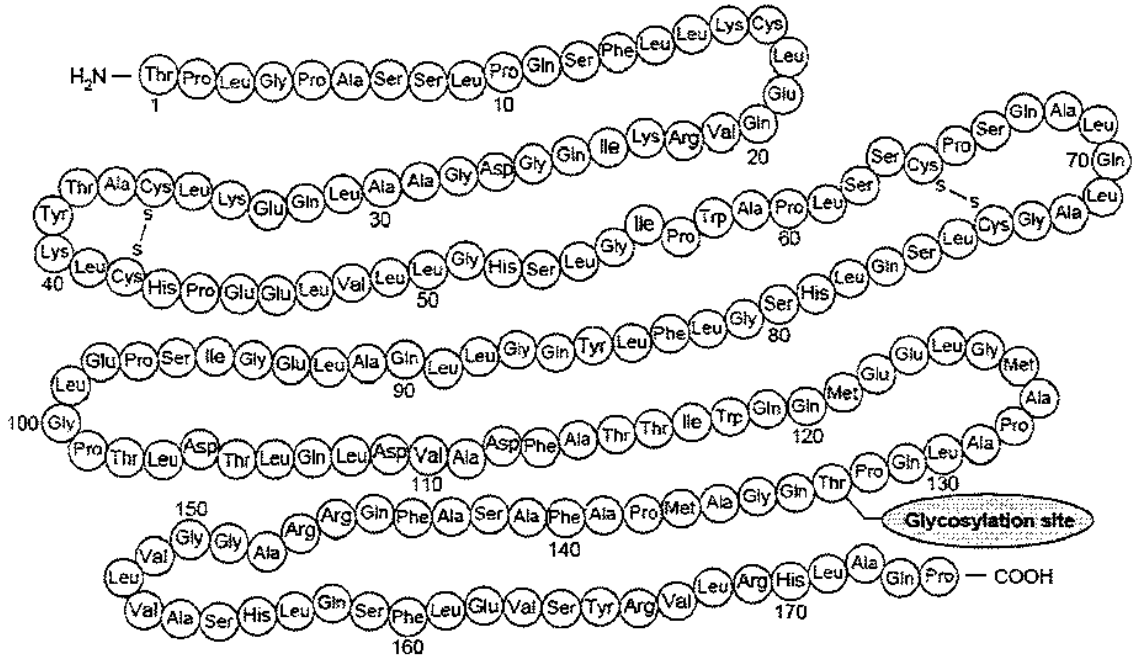


Figure 3*. Séquence peptidique du G-CSF* (9).

Cette cytokine est codée par un gène unique composé de 5 exons et situé sur le chromosome 17 dans sa région q21-22. Cela l'individualise des autres CSF dont les gènes codants se situent tous sur le chromosome 5 (10). Ce gène est exprimé par de nombreuses cellules telles que les monocytes / macrophages, les cellules mésothéliales, les fibroblastes, les cellules endothéliales ou les neurones. Le récepteur du G-CSF, codé par un gène situé sur le chromosome 1 (11), se situe sur toutes les cellules de la lignée neutrophile, à raison de 700 à 1 500 récepteurs par cellules. La liaison du G-CSF à son récepteur active un rétrocontrôle diminuant la production de celui-ci à la surface cellulaire (12).

L'étude de l'activité du G-CSF a permis de lui attribuer différentes fonctions :

- sur les cellules hématopoïétiques : le G-CSF joue un rôle prépondérant dans la survie, la prolifération, la différenciation et la maturation des cellules de la lignée myéloïde (13,14). Il soutient aussi la fonction des neutrophiles matures (15) et participe à la mobilisation des cellules souches (16),

- sur les autres cellules : le G-CSF possède des propriétés angiogéniques (17), anti-apoptotique et anti-inflammatoire (18) qui lui confèrent un caractère neuroprotecteur (19) et cardioprotecteur (20).

Ces différentes propriétés du G-CSF en font une molécule d'intérêt thérapeutique important, ce qui a poussé l'industrie pharmaceutique à développer des molécules de G-CSF recombinant.

II. Les facteurs de croissance de la lignée leucocytaire recombinants

1. Les biomédicaments

Contrairement aux médicaments traditionnels chimiques, les facteurs de croissance de la lignée leucocytaire recombinants sont des médicaments issus des biotechnologies et utilisant les techniques de l'ADN recombinant. L'obtention d'une protéine recombinante nécessite plusieurs étapes : l'isolement du gène, le clonage et l'expression de la protéine à partir d'une cellule-hôte, la production et la purification de la protéine ainsi que les contrôles qualités sur les différentes étapes de la chaîne. Les cellules-hôtes utilisées peuvent être procaryotes, comme E. coli, ou eucaryote.

Trois molécules de G-CSF recombinants ont ainsi été développées : le filgrastim, le lénograstim et le pegfilgrastim.

2. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des G-CSF

Lors d'un traitement par chimiothérapie cytotoxique, le taux de neutrophiles sanguins décroît progressivement jusqu'à atteindre son point le plus bas, appelé « nadir ». Ce nadir, est généralement atteint en 8 à 12 jours après le J0 de la cure de chimiothérapie (21), ce qui correspond à la demi-vie des éléments libérés par la mœlle juste avant que celle-ci ne subisse l'action des produits de chimiothérapie. Le délai, la durée et la profondeur du nadir dépend du patient et des molécules cytotoxiques utilisées (7). Jusqu'à 21 jours peuvent être nécessaires pour revenir à un taux de PNN ≥ 2 000 par mm^3.

L'administration de G-CSF se fait au minimum 24h après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Après une augmentation transitoire des PNN dans les deux premiers jours du traitement, le nadir est atteint plus tôt et la durée totale de la neutropénie est diminuée, jusqu'à 7 jours de moins qu'en l'absence de G-CSF (22). Ils agissent en réduisant la durée, et non l'intensité, de la neutropénie par diminution du temps de maturation des myélocytes. Le compte des neutrophiles peut alors revenir à la valeur seuil normale dans un maximum de 14 jours (***Figure 4***). Les PNN produits en réponse possèdent des fonctions normales voire activées. Après arrêt du traitement par G-CSF, le nombre de neutrophiles circulants peut diminuer de 50% en 1 à 2 jours, puis se normalise en une semaine.

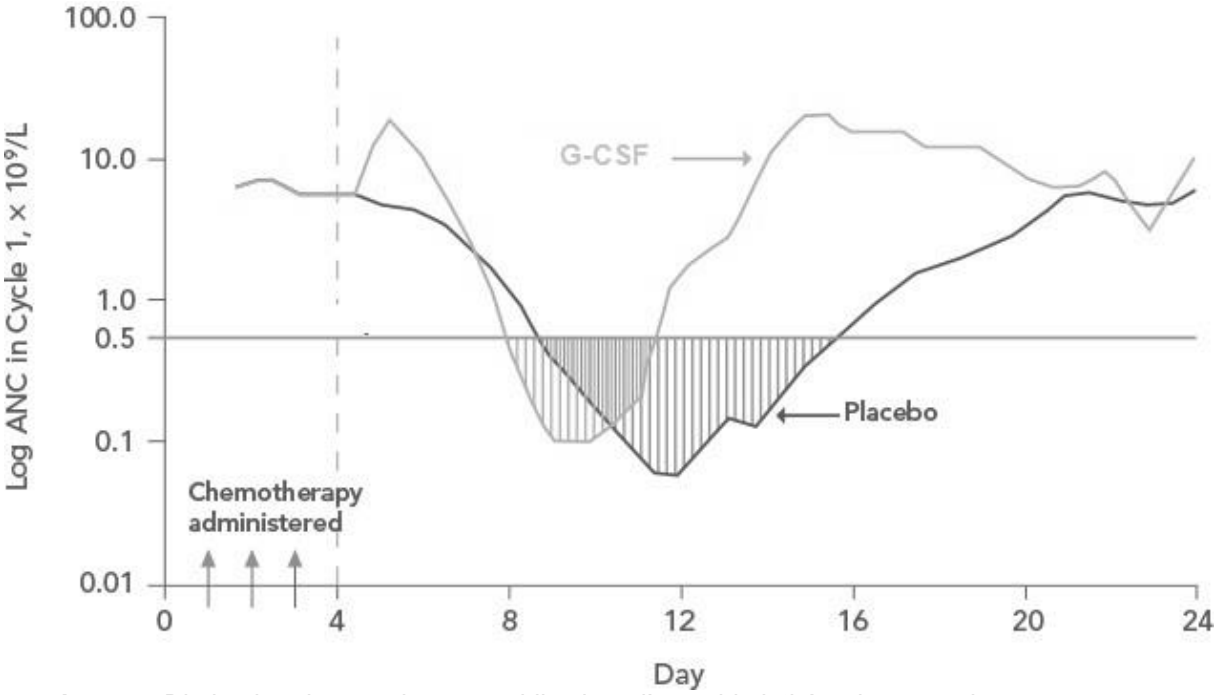


***Figure 4**. Diminution du taux de neutrophiles lors d'une chimiothérapie cytotoxique avec et sans traitement par G-CSF* (22).

La demi-vie d'élimination sérique des G-CSF est différente selon les molécules : 3,5h pour le filgrastim et le lénograstim, contre 42h pour le pegfilgrastim. Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité des G-CSF varie de 60% (pour le filgrastim) à 30% (pour le lénograstim et le pegfilgrastim). L'élimination des G-CSF recombinant se fait selon deux mécanismes : une élimination rénale classique par filtration glomérulaire et un rétrocontrôle négatif par dégradation de la protéine après fixation sur son récepteur à la surface des neutrophiles circulants. Ce dernier mécanisme est d'autant plus majoritaire que les concentrations sériques de G-CSF sont importantes (23).

3. Indications thérapeutiques

L'indication principale des G-CSF recombinants est donc la prévention et le traitement des neutropénies. Une neutropénie est définie biologiquement par une diminution du nombre de PNN dans le sang sous le seuil de 1 800 par mm^3.Cette baisse des PNN est due, le plus souvent, à un défaut de leur production, dont les causes peuvent être multiples. La conséquence d'une neutropénie est une augmentation du risque d'infection bactérienne, d'autant plus grande que la neutropénie est prolongée et qu'elle est profonde. Un comptage de neutrophiles entre 1 800 et 500 par mm^3 expose à un risque modéré tandis qu'un taux de PNN inférieur à 500 par mm^3 expose à un risque infectieux bactérien majeur. Si l'infection survient, elle se manifeste initialement par une fièvre, on parle alors de neutropénie fébrile.

La neutropénie fébrile se définie :

- par une neutropénie de grade < 500 par mm^3, ou par une neutropénie < 1 000 mm^3 susceptible de chuter à moins de 500 par mm^3 dans les 48h,
- accompagnée de fièvre (température axillaire > 38,5°C pendant plus d'une heure) ou de signes cliniques de sepsis (24).

La prévention des neutropénies fébriles permet de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations, de diminuer l'utilisation d'antibiotiques et d'éviter une diminution de dose ou le report des traitements incriminés, tous deux étant associés à un plus mauvais pronostic, principalement dans les protocoles à but curatif.

3.1 VIH

Les neutropénies sont fréquentes chez les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), elles sont présentes chez entre 35 à 75% des séropositifs. Les causes possibles sont multiples : carences nutritionnelles, production d'anticorps anti-progéniteurs myéloïdes, apoptose accrue des PNN liée à l'infection par le VIH (25). Cette apoptose accélérée des neutrophiles est notamment favorisée par la déficience du G-CSF (26). La neutropénie peut aussi être liée au traitement antirétroviral plus ou moins myélosuppressif. Outre la diminution du nombre de neutrophiles, l'infection par le VIH altère aussi les propriétés de chimiotactisme, de phagocytose et de bactéricidie de ceux-ci (27,28).

L'apport de G-CSF chez ces patients permet d'accroître le nombre de polynucléaires neutrophiles (29), d'améliorer leurs fonctions, de diminuer l'apoptose induite par l'infection (30), de diminuer le taux d'infections opportunistes (31) et d'améliorer la survie des patients séropositifs (32).

Les G-CSF sont donc indiqués « *dans le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 1 000 par mm^3) 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* » (33).

3.2. Neutropénies sévères chroniques

Les neutropénies sévères chroniques sont définies comme des affections hématologiques caractérisées par une neutropénies sévère inférieure ou égale à 500 par mm^3 associées à des infections sévères (34,35).

Trois syndromes constituent ce groupe de pathologies :

- les neutropénies idiopathiques, dues à l'arrêt de maturation des précurseurs neutrophiles,
- les neutropénies cycliques, définies par des infections fébriles avec chute des PNN tous les 21 jours,
- et les neutropénies congénitales, dues à l'arrêt de la maturation myéloïde au stade promyélocytaire.

Pour ces pathologies, les G-CSF permettent d'accroître le nombre de neutrophiles, de diminuer la fréquence des infections allant jusqu'à l'arrêt des antibiotiques, de guérir les ulcérations cutanées et muqueuses et d'améliorer la survie (35,36).

Les G-CSF sont donc indiqués « *en administration à long terme chez les enfants ou les adultes atteints de neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 500 par mm^3 et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux* » (33).

3.3. Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et greffes de mœlle osseuse

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques, qu'elles proviennent du sang périphérique ou directement de la mœlle osseuse du malade ou d'un donneur sain (16,37), est utilisée pour permettre l'utilisation de chimiothérapies intensives pour le traitement de certains cancers hématologiques tels que les leucémies ou les lymphomes. Ce type de traitement se déroule en plusieurs étapes (***Figure5***). L'administration de G-CSF intervient à deux niveaux : au cours de la mobilisation première des cellules souches qui se fait au cours d'une chimiothérapie d'induction chez un patient cancéreux, puis en post-transplantation pour permettre un rétablissement hématologique plus rapide.

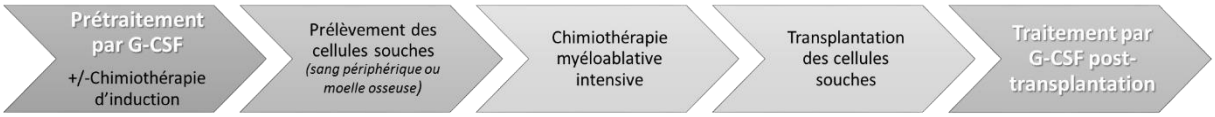


Figure 5*. Étapes de la chimiothérapie intensive soutenue par transplantation de cellules souches hématopoïétiques et place du G-CSF dans ce processus.*

Le traitement par G-CSF dans ce cadre permet la stimulation des progéniteurs de la lignée leucocytaire, l'augmentation du nombre de neutrophiles, réduit la durée de la neutropénie et améliore la survie des patients (37,38).

Les G-CSF sont donc recommandés « *dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de mœlle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées* » ainsi que pour « *la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique chez les patients et chez les donneurs sains* » (33,39).

3.4. Recommandations de prise en charge des neutropénies fébriles chimio-induites

3.4.1. Prophylaxie primaire et secondaire

L'indication première des G-CSF est de réduire le risque de neutropénie fébrile chimio-induite, celle-ci survenant le plus souvent pendant les premiers cycles de chimiothérapie (6). Les essais cliniques évaluant les G-CSF ont mis en évidence une réduction de 80% de l'incidence des neutropénies fébriles, une diminution significative du taux d'infection documentée et une limitation des réductions de dose et de report d'administration de la chimiothérapie (40–43). Le bénéfice d'une utilisation systématique des G-CSF est néanmoins controversé en raison de leur coût élevé et de leurs effets indésirables potentiels. Ainsi, en accord avec les recommandations récentes de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (7) et de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (6), l'utilisation prophylactique de G-CSF n'est recommandée que lorsque le risque de neutropénie fébrile lié au protocole de chimiothérapie cytotoxique, est supérieur à 20%. Si celui-ci est compris entre 10% et 20%, l'évaluation du risque pour un patient prend alors en compte d'autres facteurs, tels que le type de tumeur, l'âge (> 65 ans), le sexe (féminin), le stade avancé du processus tumoral, l'antécédent de neutropénie fébrile lors d'un précédent cycle de chimiothérapie cytotoxique, la présence de maladies intercurrentes hépatiques, rénales ou cardiaques et le mauvais statut nutritionnel (***Figure 6***). Les cancers pour lesquels les chimiothérapies sont associées à un risque élevé de neutropénie fébrile sont les cancers du sein, des poumons, colorectaux, de l'ovaire et les lymphomes.

Une prophylaxie primaire se définit donc par un traitement dès le 1er cycle de chimiothérapie cytotoxique, alors qu'une prophylaxie secondaire correspond à la mise en place d'un G-CSF après un premier événement neutropénique. Bien que le traitement par G-CSF permette le respect des doses et des délais prévus, il ne doit néanmoins pas être administré pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages recommandés. Il n'existe pas de préconisation sur le choix des molécules en fonction du protocole de chimiothérapie cytotoxique ou sur le type de cancer traité, bien qu'il soit communément admis que le pegfilgrastim est préféré dans le cadre des hémopathies. Concernant les autres moyens prophylactiques, l'antibiothérapie préventive n'est pas recommandée au vue du risque important de sélection de résistances bactériennes (44).

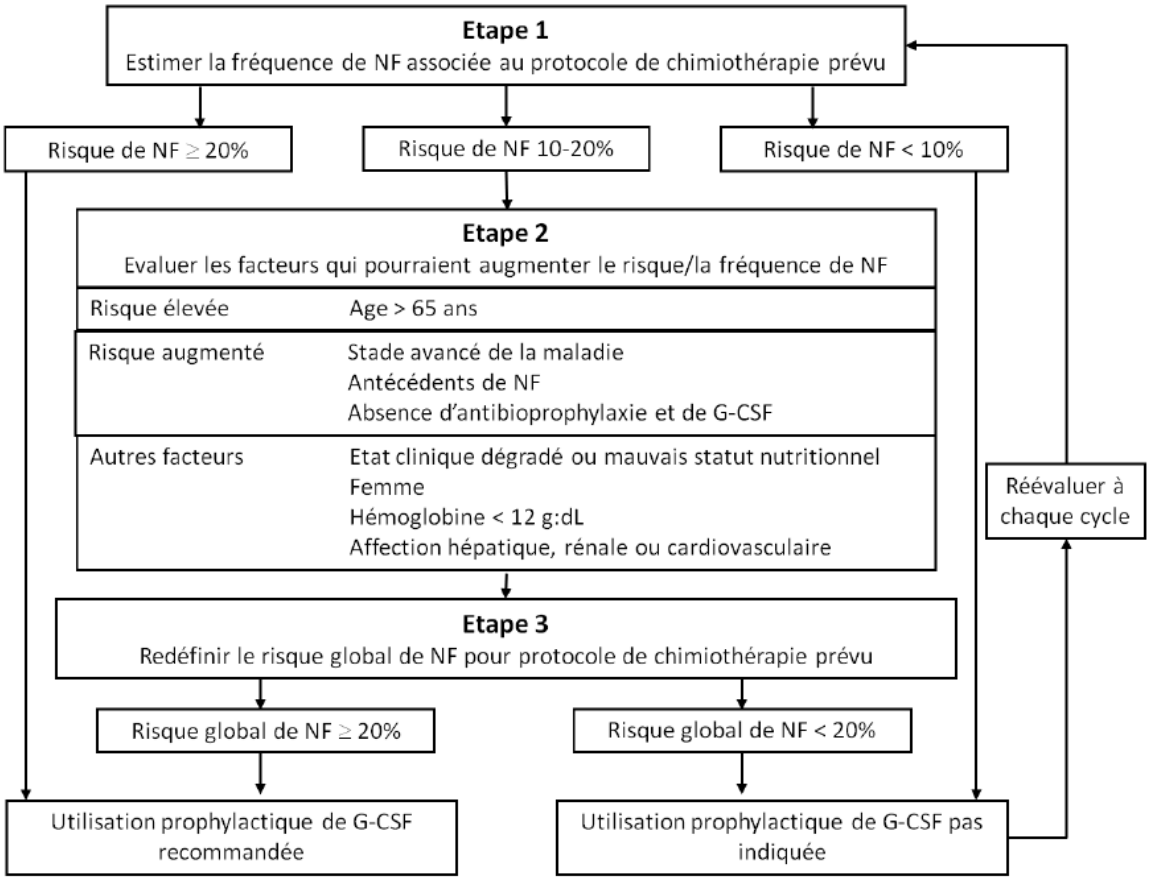


***Figure 6**. Algorithme d'évaluation du patient pour le choix du type de prophylaxie par G-CSF d'après les recommandations de l'EORTC* (6).

3.4.2. Traitement curatif des neutropénies fébriles

a. La place des G-CSF

Les G-CSF ont été étudiés dans le cadre du traitement curatif des neutropénies fébriles, sans mettre en évidence de réels bénéfices en termes de mortalité pour le patient, bien qu'ils semblent diminuer le temps d'hospitalisation et améliorer la récupération neutrophile (45,46). Au vu de ces résultats limités, les G-CSF ne sont pas recommandés dans cette indication.

b. Les antibiothérapies

Une neutropénie fébrile nécessite une antibiothérapie empirique en urgence après prélèvement bactériologique, notamment la réalisation d'hémocultures. Il s'agit d'une antibiothérapie probabiliste bactéricide à large spectre, ciblant principalement les entérobactéries et les streptocoques. Le traitement de référence est une bithérapie associant amoxicilline / acide clavulanique (AUGMENTIN®) ou ceftriaxone (ROCEPHINE®) / céfotaxime (CLAFORAN®) avec une fluoroquinolone. Dans le cadre d'une hémopathie, la bithérapie peut se compléter par l'association sulfaméthoxazole / triméthoprime (BACTRIM®). En cas de signe de sepsis, voire de choc septique, le protocole est complété par 48h d'aminoside. La réévaluation de l'antibiothérapie est impérative à 48-72h avec les résultats des prélèvements bactériologiques (47).

Les G-CSF sont donc indiqués 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)* » (33,39,48).

4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents suite à l'administration de G-CSF sont une leucocytose sévère (> 100 000 par mm^3), une thrombopénie, des céphalées, une asthénie, des douleurs abdominales, des douleurs osseuses et musculo-squelettiques, une élévation de la lactate déshydrogénase et des enzymes hépatiques. Certains de ces effets indésirables sont communs avec ceux de la chimiothérapie cytotoxique. Concernant les douleurs osseuses, le risque de leur survenue est augmenté en cas de leucocytose > 50 000 par mm^3, et les analgésiques standards sont généralement suffisants pour les contrôler. Des réactions au site d'injection ont également été rapportées.

Enfin, de rares cas de ruptures spléniques, d'angiopathies, de chocs anaphylactiques et de processus néoplasiques secondaires ont été observés. Concernant ce dernier point, il est possible qu'une augmentation de la prévalence des processus néoplasiques secondaires soit due à l'augmentation des doses de cytotoxiques permise par l'utilisation de G-CSF, et non au G-CSF lui-même (49). Néanmoins, le rapport bénéfice / risque penche en faveur de l'utilisation du G-CSF puisqu'il autorise le maintien des doses de cytotoxique et prévient une grande partie des neutropénies fébriles chez les patients à risque (50).

5. Les différentes spécialités de G-CSF recombinants commercialisés

Les G-CSF recombinants sont des médicaments à prescription initiale hospitalière avec avis spécialisé d'oncologie ou d'hématologie, et leur durée maximale de prescription est de 3 mois (44).

5.1. Filgrastim

Le filgrastim a été la première molécule de G-CSF recombinant à être développée dès 1986. La protéine, synthétisée dans des cellules d'Escherichia coli, n'est pas glycosylée et comporte un résidu de méthionine par rapport à la cytokine native. Elle est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) et obtient l'AMM française en 1991. Commercialisé sous le nom de NEUPOGEN®, il obtient un SMR et un ASMR importants (niveau I) lors de son évaluation par la Commission de Transparence. Aujourd'hui, NEUPOGEN® est le seul G-CSF à cumuler les 4 indications vues ci-dessus, avec différents ASMR par indications (***Tableau 1***). NEUPOGEN® est remboursé à 100% par l'Assurance Maladie dans ces 4 indications.

Tableau 1*. Service Médical Rendu (SMR) et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de NEUPOGEN® selon ses indications* (51)*.*

INDICATIONS	SMR	ASMR
Prophylaxie des neutropénies chimio-induites	I	I
Neutropénies congénitales sévères	I	I
Mobilisation des CSH et chimiothérapies intensives avec support hématopoïétique	I	III
Neutropénies dues au VIH	I	III

La dose recommandée de NEUPOGEN® est de 0,5MUI (5µg) / kg / jour en injection sous-cutanée quotidienne avec surveillance biologique de la Numération Formule Sanguine (NFS) afin de surveiller l'apparition du nadir du nombre de neutrophile. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à dépassement du nadir et retour à la valeur seuil normale des PNN et peut

donc aller jusqu'à 14 jours. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Les données fournies par les études cliniques ont montré que l'innocuité et l'efficacité de NEUPOGEN® sont comparables chez les adultes et les enfants. Les doses recommandées en pédiatrie sont les mêmes que chez l'adulte. En revanche, aucune étude n'ayant spécifiquement étudié le filgrastim chez les personnes âgées (> 70 ans), il n'est pas possible de faire des recommandations de posologie chez ces patients (33).

5.2. Lénograstim

Le lénograstim, lui, est synthétisé grâce à des cellules d'ovaires de hamster, ce qui permet sa glycosylation et le rend non distinguable du G-CSF natif humain. La chaîne glycosylée confère des avantages de stabilité à la protéine, la rendant moins sensible à la protéolyse. Le lénograstim obtient son AMM française en 1993 et est commercialisé sous le nom de GRANOCYTE®. Il est indiqué dans la prophylaxie des neutropénies chimio-induites, la mobilisation des CSH et les chimiothérapies intensives avec support hématopoïétique, indications pour lesquelles son SMR est jugé important (***Tableau 2***). GRANOCYTE® est remboursé à 100% par l'Assurance Maladie dans ces indications.

Tableau 2*. SMR et ASMR de GRANOCYTE® selon ses indications* (52)*.*

INDICATIONS	SMR	ASMR
Prophylaxie des neutropénies chimio-induites	I	I
Mobilisation des CSH et chimiothérapies intensives avec support hématopoïétique	I	III

La dose recommandée de GRANOCYTE® est de 0,64MUI (5µg) /kg / jour en injection sous-cutanée quotidienne avec surveillance biologique de la NFS. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à dépassement du nadir et retour à la valeur seuil normale des PNN et peut aller jusqu'à un maximum de 28 jours. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Les données fournies par les études cliniques ont montré que l'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE® est identique chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans aux mêmes doses. En revanche, aucune étude n'ayant spécifiquement étudié le filgrastim chez les enfants de moins de 2 ans et chez les personnes âgées (> 70 ans), il n'est pas possible de faire des recommandations de posologie chez ces patients (39).

5.3. Pegfilgrastim

Le pegfilgrastim correspond à la forme pégylée du filgrastim. Il est obtenu par l'ajout d'une chaine linéaire de polyéthylène-glycol (PEG) de 20 kDa en N-terminal (***Figure 7***). Cette pégylation diminue la clairance plasmatique de la protéine, augmentant sa demi-vie et prolongeant son effet (53). On parlera donc de forme retard pour le pegfilgrastim, en comparaison au filgrastim et au lénograstim qui constituent les formes quotidiennes de G-CSF.

Le pegfilgrastim obtient son AMM en France en 2002 sous le nom de NEULASTA® pour l'unique indication de la prophylaxie des neutropénies chimio-induites pour laquelle il obtient un SMR de niveau I et partage l'ASMR I du NEUPOGEN sans évaluation propre. Il est à ce titre remboursé à 100% par l'Assurance Maladie.

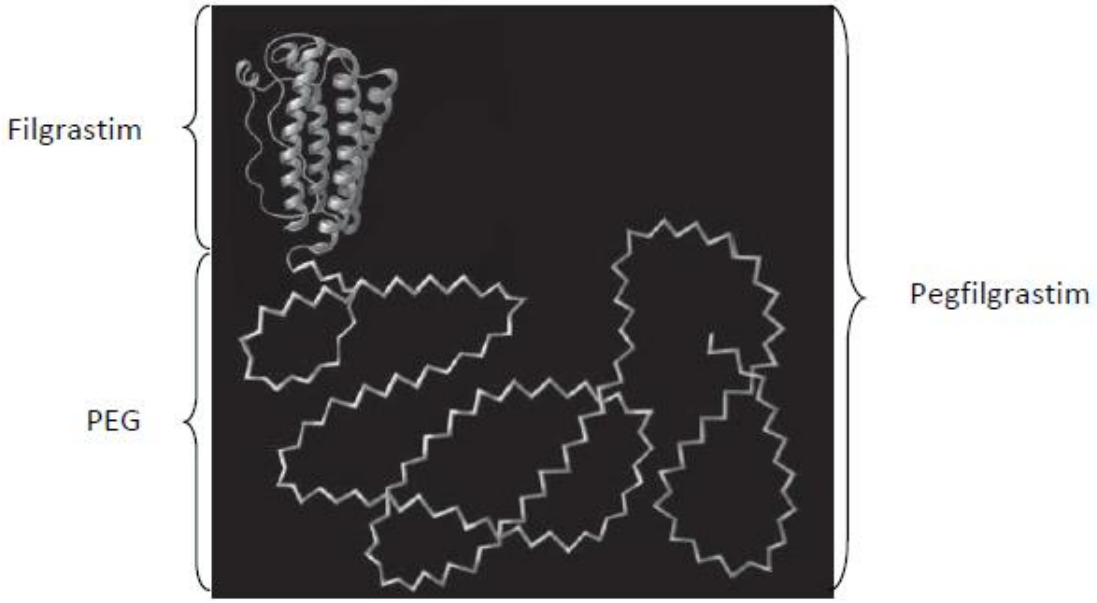


Figure 7*. Structure biologique du pegfilgrastim* (54)*.*

La dose recommandée de NEULASTA® est de 6mg en injection sous-cutanée unique par cycle de chimiothérapie cytotoxique sans nécessité de surveillance de la lignée granulocytaire. Aucune étude n'ayant spécifiquement étudié le pegfilgrastim chez les enfants de moins de 2 ans et chez les personnes âgées (> 70 ans), il n'est pas possible de faire des recommandations de posologie chez ces patients (48).

5.4. Données d'efficacité comparée

5.4.1. Comparaison filgrastim / lénograstim

La chaîne glycosylée du G-CSF natif et du lénograstim n'est pas essentielle à l'activité biologique de la cytokine et ne semble pas affecter la liaison à son récepteur. Son effet pharmacologique est donc similaire à celui du filgrastim (50).

In vitro, le lénograstim semble être 25% plus actif que le filgrastim (55,56), mais ces résultats n'ont pas été retrouvés *in vivo* où les 2 molécules semblent avoir une activité identique (57,58). Les essais cliniques comparant filgrastim et lénograstim ont estimé que onze injections en moyenne sont nécessaires pour obtenir un comptage de neutrophiles suffisant (59,60). Néanmoins, ces études sont très hétérogènes quant à leurs schémas de traitement. Si le lénograstim est bien administré après chaque cycle de chimiothérapie cytotoxique, ces cycles diffèrent par leur nombre, leur durée, leur délai inter-cycle, les molécules utilisées et leur risque de neutropénie. De même, la durée de traitement par lénograstim varie de 7 à 12 jours. Une seule de ces études compare le lénograstim au filgrastim, et elle est menée dans une population pédiatrique. Le profil de tolérance des deux molécules semble aussi identique (61).

5.4.2. Comparaison filgrastim / pegfilgrastim

La chaîne pégylée du pegfilgrastim lui confère un profil pharmacocinétique différent de celui du filgrastim. En effet, l'élimination rénale du pegfilgrastim étant empêchée par ce radical, elle rend la clairance neutrophile-dépendante de la molécule très largement majoritaire. Cette clairance étant fonction du taux de neutrophiles circulants, elle est saturable à doses élevées et s'autorégule dès le début de la récupération en PNN (23,62). Cette pégylation n'interfère en revanche pas avec la liaison de la molécule à ses récepteurs (63).

Plusieurs études ont comparé l'administration de filgrastim et de pegfilgrastim. Elles ont permis de mettre en évidence que l'efficacité d'une injection unique de pegfilgrastim 100µg / kg par cycle de chimiothérapie cytotoxique est comparable à une moyenne de 10 à 11 injections quotidiennes de filgrastim (64), entraînant une réduction de l'incidence des neutropénies fébriles et un nadir compris entre 1 et 2 jours maximum sans différences significatives entre les deux molécules (45,54,65–71). Ces études se sont toutes déroulées dans des schémas de chimiothérapies cytotoxiques très codifiés avec des analyses en *per protocole.* Les délais inter-cycles de chimiothérapie étaient de 3 semaines fixes dans toutes

les études, hors report de cycle. Le retour à la valeur seuil normale des PNN > 2 000 par mm^3 était atteinte dans des délais variables de 9 à 15 jours lors du traitement par pegfilgrastim alors que sa concentration sanguine persiste au-delà de 2 semaines. Les durées de traitement par filgrastim étaient aussi variables de 7 à 15 jours en fonction des patients. Le profil de tolérance des deux molécules semble aussi être identique (72,73).

6. Biosimilaires

Tout comme leurs homologues chimiques, les biomédicaments voient leurs brevets arriver dans le domaine publique avec pour conséquence l'apparition sur le marché de leurs « copies ». Les facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ne font pas exception à la règle et les premiers « biosimilaires »du filgrastim sont commercialisés en France dès 2008.

6.1. Définition et réglementation des biosimilaires

Les médicaments biologiques similaires, ou biosimilaires, sont des « copies » de médicaments biologiques dont les brevets commerciaux sont arrivés à terme. Néanmoins, ils ne peuvent être considérés comme des médicaments génériques car la notion de générique suppose une même teneur en principe actif et une bioéquivalence prouvée sur la base d'études de biodisponibilité. Or, il existe une certaine variabilité lors de la fabrication d'un biomédicament (matières premières actives, procédé de fabrication) qui peut induire des variations moléculaires complexes à caractériser : le médicament biologique similaire ne peut donc pas être considéré comme un générique du médicament de référence.

La directive européenne 2004 / 27 / CE (74), définit donc les médicaments biosimilaires comme des « *médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissant habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'actions thérapeutiques* ». Cette définition a été reprise en France dans l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique (75). Le médicament biosimilaire doit donc être de même composition qualitative et quantitative en substance active, de même forme pharmaceutique et avoir un schéma d'administration et des doses identiques à la molécule référente.

Comme les médicaments biologiques, les biosimilaires passent par une procédure d'AMM européenne centralisée commune aux 28 États membres de l'Union Européenne et attribuée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Cette AMM, bien qu'allégée par

rapport à la molécule référente, reste néanmoins bien plus complète que celle d'un générique, avec notamment l'obligation de fournir des études précliniques de pharmacodynamie, pharmacocinétique, toxicité et tolérance *in vitro* et *in vivo* en plus de la seule étude de bioéquivalence nécessaire pour les médicaments génériques. Toutes les études cliniques de l'AMM doivent être menées en comparaison avec le référent. Le dispositif de surveillance post-AMM doit aussi comporter un suivi du profil immunologique.

Cette différence entre biosimilaires et génériques empêche l'inscription des biosimilaires sur la liste des génériques et leur substitution par le pharmacien d'officine. La substitution est une possibilité réglementaire donnée au pharmacien de remplacer un médicament *princeps* par un médicament générique en l'absence d'opposition médicale du prescripteur et à condition que le générique soit inscrit au répertoire des génériques établi par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (76). Néanmoins, l'ANSM estime actuellement qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité entre molécule référente et biosimilaire ne paraît plus justifiée au vu des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'UE (77). Ainsi, la loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2014 a introduit, au travers de son article 47, la notion de substitution et a instauré dans le même texte une liste de référence des groupes biologiques similaires tenue par l'ANSM. Le pharmacien peut alors « *délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies : le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire ; la substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ; le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution. Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution. Le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement.* » (78)

Cette interchangeabilité des produits issus des biothérapies est renforcée en 2016 au travers de l'article 96 de la nouvelle LFSS qui supprime la condition de non-substitution des biothérapies pour raison de « *continuité de traitement* » et oblige le prescripteur à informer le patient de la possibilité de substitution du biomédicament par le pharmacien (79).

6.2. Enjeux économiques des biosimilaires

Le développement des médicaments biologiques similaires, s'il n'apporte aucune innovation thérapeutique, répond tout de même à une logique économique. Leur arrivée stimule en effet la concurrence et permet de baisser les prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Le prix des biosimilaires est en effet environ 20% moins élevé que leurs produits de référence, bien qu'il n'existe pas à ce jour de règle officielle de fixation du niveau de prix en comparaison avec la molécule originale, comme c'est le cas pour les médicaments génériques d'entités chimiques (80). Il arrive également que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraîne des difficultés d'approvisionnement. La présence des biosimilaires rend le marché du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux éventuelles ruptures de stock. Enfin, le développement des médicaments biosimilaires permet également de mieux comprendre nature et fonctions des médicaments biologiques de référence (77).

La croissance du chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires a fortement progressé ces cinq dernières années, de plus de 36% en 2014, représentant près de 85 millions d'euros, dont 53% dus aux seuls biosimilaires du filgrastim (80). Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires reste néanmoins dépendant des produits, des indications et des différentes alternatives mises à disposition des patients et des prescripteurs. Ainsi, en 2015, la part des filgrastim biosimilaires s'élevait à 78% de l'ensemble des filgrastim prescrits, mais en incluant la totalité des G-CSF recombinants, cette part diminue à 28% (77).

6.3. Biosimilaires des G-CSF

6.3.1. Filgrastim

Au moment de l'étude, seul le filgrastim possédait des versions biosimilaires commercialisées en France. Le développement de ces biosimilaires a nécessité de fournir des résultats issus d'études cliniques comparatives dont l'objectif était la réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant une chimiothérapie. La population choisie devait être homogène (type de tumeur, stade de la maladie, chimiothérapie prévue / déjà reçue). L'obtention de ces données a permis ensuite l'extrapolation à d'autres indications déjà autorisées pour le filgrastim de référence, mais non étudiées lors du développement clinique du produit biosimilaire.

Les biosimilaires du filgrastim autorisés en France sont :

- RATIOGRASTIM® (2008)
- TEVAGRASTIM® (2008)
- BIOGRASTIM® (2008)
- ZARZIO® (2009)
- FILGRASTIM HEXAL® (2009)
- NIVESTIM® (2010)
- GRASTOFIL® (2013)
- ACCOFIL® (2014)

Le processus d'obtention d'AMM des biosimilaires avec NEUPOGEN® comme produit référent assure donc l'absence de différence significative dans l'efficacité ou la sécurité entre les différents produits. Certaines études sont venues confirmer cette absence de différence, notamment dans le cancer du sein (81).

6.3.2. Pegfilgrastim

En avril 2016, l'EMA a rendu un avis favorable pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché à une version biosimilaire du pegfilgrastim, le RISTEMPA® dans le traitement de la neutropénie chimio-induite (82). Il s'agit du premier biosimilaire de cette molécule.

7. Tableau récapitulatif des G-CSF.

***Tableau 3**. Synthèse des différents G-CSF présents et à venir sur le marché français.*

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Caractéristiques chimiques	Mode d'action et modalités de traitement	Indications (SMR/ASMR)	Biosimilaires
Filgrastim	NEUPOGEN® (1991)	Forme non-glycosylée	Forme quotidienne Posologie : 0,5MUI (5µg)/kg/jour Surveillance NFS Durée : retour à la valeur seuil normale des PNN (7 à 14 jours)	Prophylaxie des neutropénies chimio-induites (SMR I / ASMR I) Neutropénies congénitales sévères (SMR I / ASMR I) Mobilisation des CSH et chimiothérapies intensives avec support hématopoïétique (SMR I / ASMR III) Neutropénies dues au VIH (SMR I / ASMR III)	RATIOGRASTIM® (2008) TEVAGRASTIM® (2008) BIOGRASTIM® (2008) ZARZIO® (2009) FILGRASTIM HEXAL® (2009) NIVESTIM® (2010) GRASTOFIL® (2013) ACCOFIL® (2014)
Lénograstim	GRANOCYTE® (1993)	Forme glycosylée indissociable du G-CSF humain	Forme quotidienne Posologie : 0,64MUI (5µg)/kg/jour Surveillance NFS Durée : retour à la valeur seuil normale des PNN (7 à 28 jours)	Prophylaxie des neutropénies chimio-induites (SMR I / ASMR I) Mobilisation des CSH et chimiothérapies intensives avec support hématopoïétique (SMR I / ASMR III)	Aucun
Pegfilgrastim	NEULASTA® (2002)	Forme pégylée	Forme retard Posologie : 6mg Durée : dose unique (21 jours d'efficacité)	Prophylaxie des neutropénies chimio-induites (SMR I / ASMR I)	RISTEMPA® (EMA 2016)

III. Données de consommation des facteurs de croissance de la lignée leucocytaire

Les G-CSF sont le seul traitement de référence pour prévenir la neutropénie chimio-induite dans le monde entier. Bien que les recommandations concernant cette stratégie de traitement soient claires, l'alternative thérapeutique subsiste dans le choix de la molécule à utiliser. Cette utilisation est d'ailleurs très variable d'un pays à l'autre.

1. Données internationales

Aux États-Unis par exemple, il faut attendre mars 2010 et la loi du « *Affordable Care Act* » du président Barack Obama pour la reconnaissance du concept de médicaments biosimilaires. Auparavant, le premier biomédicament similaire du filgrastim, le tbo-filgrastim (GRANIX®) commercialisé par TEVA et équivalent du TEVAGRASTIM® européen, avait déjà été approuvé par la FDA en 2012 en tant que biomédicament à part entière. Mi-2015, suite à la reconnaissance du statut des biosimilaires, SANDOZ réussit à commercialiser son biosimilaire sous le nom de ZARXIO. Leur arrivée modifie la répartition du marché des G-CSF aux Etats-Unis : les deux « biosimilaires » représentent 20,5% du total des ventes de G-CSF lors du dernier trimestre de l'année 2015 et contribuent à une diminution notable des ventes de filgrastim référent et de pegfilgrastim, représentant respectivement 66% et 13,5% du marché (83). Malgré cette préférence pour le filgrastim, le pegfilgrastim fait partie du top 15 des dépenses de médicaments aux USA avec 4 111 876 $ de dépenses en 2015 pour une évolution de +7,6% entre 2014 et 2015 (84).

En Russie, ce choix de traitement des patients par filgrastim se retrouve : 85% des patients traités sont sous filgrastim, et seulement 9% et 6% d'entre eux sont sous lénograstim et pegfilgrastim (85).

En Europe en revanche, la tendance est moins nette, voire inversée. En Espagne, l'enquête LEARN en 2003 (86) a révélé que seuls 53,2% des patients traités par G-CSF sont sous filgrastim, contre 40,3% et 6,5% sous pegfilgrastim et lénograstim. En Allemagne, une étude longitudinale sur les bases de remboursement des prestations de santé l'IMS Health couvrant 86% des Allemands montre une répartition équilibrée : 44% des patients traités par G-CSF sont sous filgrastim, dont un tiers de biosimilaires, 22% sont sous lénograstim et 34% sous pegfilgrastim entre 2008 et 2010 (87). Néanmoins, il est évident que l'arrivée des biosimilaires a changé le schéma de prescription des GCSF en Europe : une étude hospitalière en Italie a montré que dans le pays, entre 2009 et 2014, les initiations

hospitalières de traitement par biosimilaires sont passées de 0,2% à 66,2% en moyenne, avec 20,3% de switches durant la première année de traitement (88).

2. Données françaises et ligériennes

Cette inversion est la plus marquée en France, où l'utilisation du pegfilgrastim est plus répandue. Une enquête multicentrique de 2006-2007 sur un échantillon représentatif de 990 patients hospitalisés dans 5 centres en France et voulant évaluer la conformité des prescriptions de G-CSF aux récentes recommandations de l'ASCO et de l'EORTC (89), révélait que 42,2% des patients étaient sous pegfilgrastim contre 19,6% des patients sous filgrastim et 38,2% des patients sous lénograstim. La base de données inter-régimes d'Assurance Maladie concernant le remboursement des médicaments, appelée « Open Medic », et mise à disposition du public en 2014 par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), permet d'avoir une répartition quasi exhaustive des prescriptions de G-CSF en France et confirme les résultats de 2006 : 56,4% des patients sont traités par pegfilgrastim, contre 19,4% par filgrastim et 24,3% par lénograstim (90).

Cette répartition nationale cache néanmoins de grandes disparités régionales (***Figure 8***). Ainsi, la Région Pays de la Loire fait partie des plus grands consommateurs de pegfilgrastim avec plus de 62% des prescriptions de G-CSF, contrairement à la Bretagne, région comparable en terme de taille, de population et d'offre de soins et dont moins de la moitié des patients sont sous pegfilgrastim (45%). Les G-CSF en Pays de la Loire en 2014 représentaient un budget de plus de 14 millions d'euros dont 9 millions pour le seul pegfilgrastim, ce qui, dans le contexte actuel d'efficience des soins en France, a attiré l'attention de la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire (90).

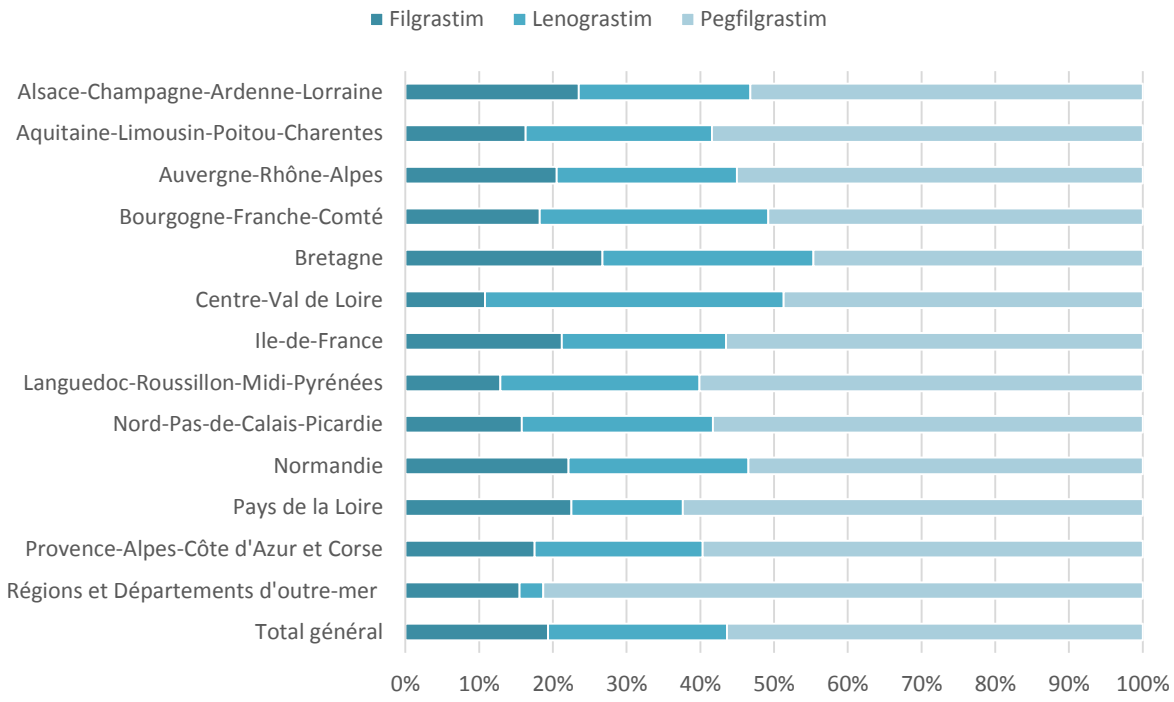


***Figure 8**. Répartition des différents G-CSF prescrits par régions en France en 2014.*

DEUXIÈME PARTIE

Déterminants et éléments de coûts de la prescription des facteurs de croissance de la lignée leucocytaire en cancérologie en Pays de la Loire

I. Contexte et objectifs de l'étude

1. Contexte

Le Service Médical est un organisme médical expert de l'Assurance Maladie, constitué de praticiens-conseils (médecins, chirurgiens-dentistes et pharmaciens) et de personnels administratifs. Chaque Caisse Primaire départementale d'Assurance Maladie (CPAM) est donc accompagnée d'un Service Médical dépendant d'une Direction Régionale (DRSM), elle-même directement rattachée à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Investi d'une mission de service public, chaque Service Médical participe à la maîtrise médicalisée de l'évolution des dépenses de santé en ville et de l'hôpital, et contribue à garantir la qualité, l'efficacité, la sécurité et l'égal accès aux soins de ville, au meilleur coût pour la collectivité et en lien avec les caisses, les ARS et les différentes structures d'appui. Son champ d'investigation comprend notamment la maîtrise des dépenses liées aux prescriptions hospitalières de médicaments exécutées en ville (PHMEV).

Dès 2010, dans le cadre du « Groupe Médicament » regroupant l'ARS, l' Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) et la DRSM des Pays de la Loire, il est constaté une augmentation des dépenses liées à la prescription de G-CSF délivrés en ville avec une augmentation du nombre de patients traités, une apparition des biosimilaires du filgrastim dans l'arsenal thérapeutique, mais surtout une utilisation plus importante du pegfilgrastim que dans les autres régions de France.

Un premier état des lieux de la prescription régionale de G-CSF s'est donc intéressé à l'impact du pegfilgrastim et des biosimilaires du filgrastim sur la PHMEV en termes de

montants remboursés et de nombre de patients traités en Pays de la Loire. De 2010 à 2013, ce travail montre que malgré une progression du filgrastim et notamment de ses biosimilaires, le pegfilgrastim occupe une place croissante dans la PHMEV des G-CSF en Pays de la Loire : en 2013, il représentait 58,8% des dépenses pour 39,5% des patients traités. Suite à ce constat, plusieurs actions ont été mises en place dont une information des prescripteurs hospitaliers sur le bon usage des G-CSF et la place des biosimilaires en cancérologie sous forme d'échanges confraternels avec les praticiens-conseil de l'Assurance Maladie, ainsi que réalisation d'un état des lieux par l'Observatoire du cancer Bretagne - Pays de la Loire, comprenant l'OMEDIT Bretagne et l'OMEDIT Pays de la Loire, afin de pouvoir réaliser une évaluation des pratiques professionnelles sur les deux régions.

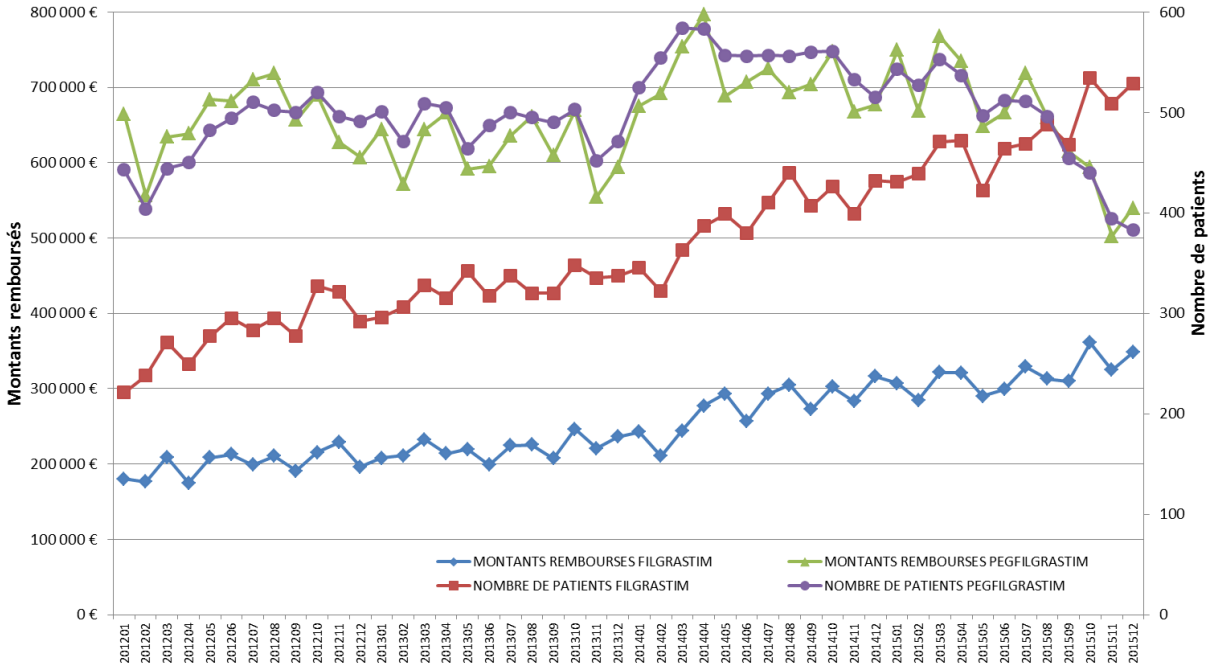


***Figure 9**. Montants remboursés et nombre de patients mensuels traités par filgrastim et pegfilgrastim de 2012 à 2015 en Pays de la Loire.*

Suite à ces mesures, le suivi continu des dépenses de G-CSF liées à la PHMEV montre une diminution progressive de la part du pegfilgrastim au profit du filgrastim et de ses biosimilaires (***Figure 9***). En septembre 2015, on note même une inversion de la tendance. En effet, le nombre de patients traités par filgrastim devient plus important que celui des patients traités par pegfilgrastim. Néanmoins, les pratiques sont variables d'un établissement de santé à l'autre, avec une préférence des établissements privés pour le pegfilgrastim et des coûts moyens par patient très différents selon les prescripteurs. Cette disparité de pratique justifie des actions complémentaires ciblées auprès des prescripteurs eux-mêmes.

Mais ces actions, afin d'être pertinentes et ancrées dans la pratiques quotidienne des oncologues concernés, nécessite un état des lieux plus précis de la prescription des G-CSF en région avec identification des déterminants guidant le choix de la molécule.

2. Objectifs

L'objectif principal de ce travail portait donc sur l'analyse descriptive des prescriptions du G-CSF dans la Région Pays de la Loire selon trois axes :

- caractérisation de la population bénéficiaire ;
- caractérisation des populations traitées par forme quotidienne et forme retard ;
- caractérisation des populations traitées par biosimilaires.

Secondairement, plusieurs analyses complémentaires se sont intéressées à la caractérisation des décès, des switches de molécule, des antibiothérapies et des consommations de soins dans les différentes populations et ont été mises en annexe à titre indicatif. Enfin, une dernière partie présente les coûts de chaque stratégie de traitement.

II. Matériels et méthodes

1. Données

1.1 Source des données

Cette étude observationnelle décrivant une cohorte rétrospective de résidents en région Pays de la Loire a été réalisée à partir du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM).

Le SNIIR-AM est un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral. Les informations sur les séjours hospitaliers (diagnostics, actes) recueillis par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) au sein du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) y sont également disponibles Il constitue donc une base de données complète et détaillée sur le parcours des patients, permettant de réaliser des études sur la base des consommations de soins remboursés.

Les données du SNIIR-AM sont organisées en différents ensembles de restitution appelés datamarts (***Figure 10***). Ce sont les données du Datamart de Consommation Inter-Régimes (DCIR) qui ont été utilisées dans ce travail. Le DCIR contient en effet les données individualisées exhaustives des bénéficiaires (patients), des professionnels de santé et des établissements. Sa durée de conservation des données est de 3 ans plus l'année en cours pour les remboursements des organismes, de 10 ans pour les données issues du PMSI, et depuis la création du SNIIR-AM pour les données issues des ALD.

Le SNIIR-AM, contient des données médicales et des données dites sensibles (date de soins ou date de décès). L'extraction et le croisement des données médicales et sensibles sont soumis au respect des accords avec la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Conformément à ces accords, pour notre étude, l'extraction des données a été réalisée par les seules personnes habilitées au sein du Service Médical de l'Assurance Maladie.

Les données médico-administratives ne comportent que peu d'informations cliniques. Il est notamment impossible d'y identifier directement la survenue de neutropénies fébriles. De même, les données du PMSI disponibles dans le SNIIR-AM proviennent des Groupes Homogènes de Malades (GHM) et des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) des établissements. Les GHM et les GHS sont des résumés ne contenant pas l'exhaustivité des informations des séjours, en particulier les informations sur les médicaments prescrits. Il

n'est donc pas possible de connaître les protocoles intra-hospitaliers de chimiothérapie cytotoxique utilisés au travers du SNIIR-AM.

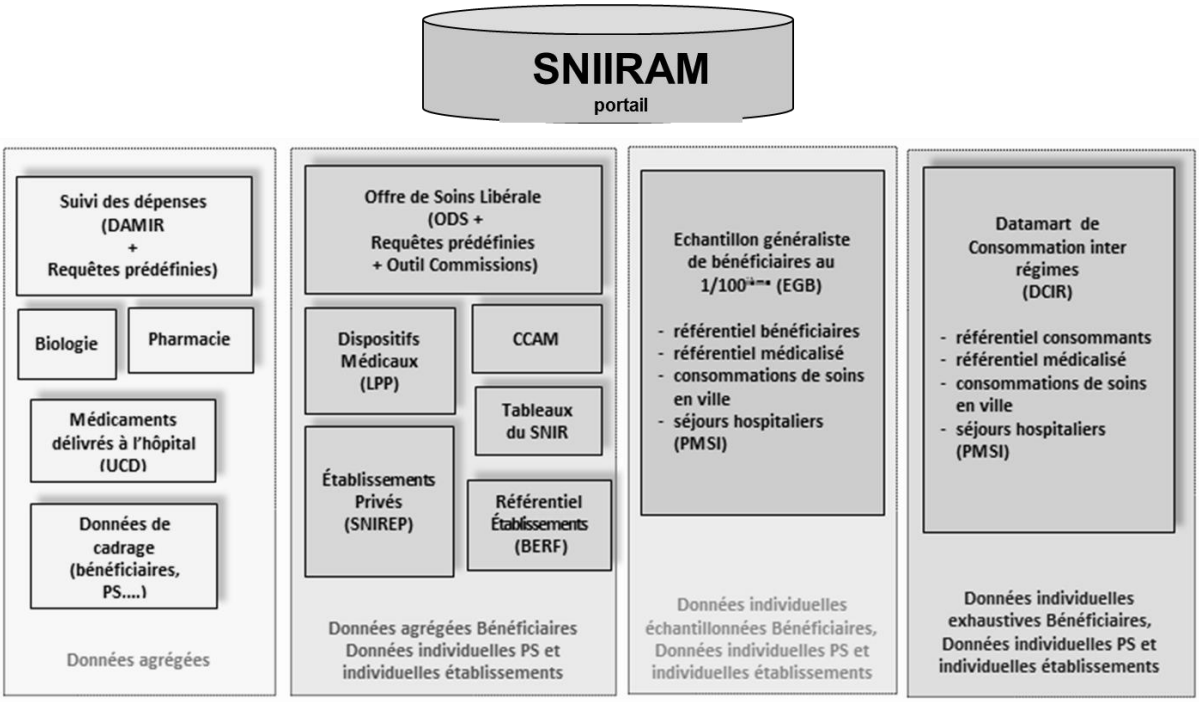


***Figure 10**. Organisation des données du SNIIR-AM.*

1.2. Comité de pilotage

Un comité de pilotage pluridisciplinaire comprenant des oncologues (secteur public et privé), des économistes de la santé, des médecins du service médical de l'Assurance Maladie, un médecin de santé publique et un pharmacologue (CHU de Nantes) a encadré le déroulement de l'étude. Ce comité s'est réuni à chaque étape, de la conception à la fin de l'étude afin de valider les choix effectués.

2. Population

2.1 Sélection de la population

La population source de l'étude était composée de l'ensemble des assurés majeurs au 01 juillet 2014, résidents et affiliés à un organisme obligatoire de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire.

De cette population source a été extraite la population cible de l'étude relative aux patients ayant bénéficié d'une initiation de traitement par un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou G-CSF) entre le 01 juillet 2014 et le 30 juin 2015.

Une initiation se définissait comme une absence de traitement antérieure par G-CSF d'au moins 6 mois, le patient ayant pu recevoir un G-CSF antérieurement à ces 6 mois de *wash-out*. Les consommations de G-CSF et de soins étaient ensuite suivies durant le « cycle d'initiation », défini sur une période de 20 jours suivant la date d'initiation, puis sur les 6 mois suivants pour chaque bénéficiaire (***Figure 11***).

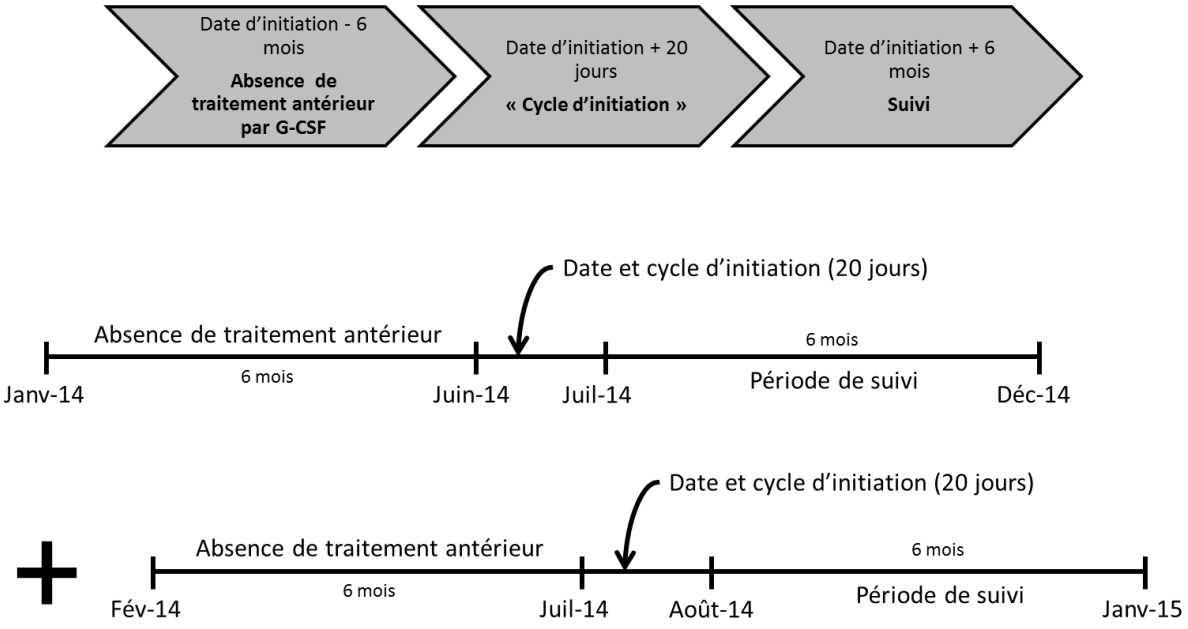


***Figure 11**. Schéma de sélection de la population-cible.*

2.2 Recueil des variables démographiques dans le DCIR

Les critères de requêtes dans le DCIR ont portés sur les assurés, nous permettant de sélectionner les patients de plus de 18 ans, résidants en Pays de la Loire, avec au moins une délivrance de G-CSF sur la période d'étude et sans restriction (région Pays de la Loire ou hors région) sur les prescripteurs ou les pharmaciens exécutant la prescription. Les données ont été traitées en « date de soin », correspondant à la date de délivrance du G-CSF en pharmacie, et non en date de remboursement du soin.

Les données sociodémographiques utilisées afin de caractériser les patients étaient : l'âge à l'initiation du traitement par G-CSF, le sexe des patients et la date d'un éventuel décès.

Les données de mortalité étant disponibles, elles ont été actualisées au 01 août 2016, date de l'analyse, et stratifiées en mortalité à 20 jours, 6 mois et à la date d'actualisation. Le délai à l'initiation et l'âge au décès ont été calculés.

3. Inclusion des patients

3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le critère d'inclusion dans l'étude était la présence d'un diagnostic de cancer dans le DCIR, correspondant à l'indication de la prescription du G-CSF. Ce diagnostic a été recherché prioritairement sur les séjours PMSI les plus proches de l'initiation du G-CSF, afin de s'assurer de la pertinence de ce diagnostic. Pour les patients n'ayant aucun séjour hospitalier en rapport avec un cancer depuis 2011, ce dernier a été recherché dans la base des ALD actives sur la période d'étude. Les initiations de G-CSF pour traitement de la leucopénie due au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou dans le cadre d'une greffe de mœlle osseuse sans cancer associé n'ont pas été inclues. Ont été exclus les patients ayant plusieurs initiations sur la période (en respectant le *wash-out* de 6 mois entre deux dispensations) ainsi que ceux ayant plus d'une molécule à l'initiation.

3.2. Recueil des cancers dans le DCIR

Les données relatives aux pathologies cancéreuses ont été extraites prioritairement du PMSI, avec une antériorité de 4 ans. Lorsqu'aucun séjour PMSI n'a pu être retrouvé pour un patient, les pathologies ont ensuite été recherchées sur la base de données des ALD encore actives au 01 juillet 2015.

Dans ces deux sources de données, les pathologies sont codées en recours à la Classification Internationale des Maladies 10e version (CIM-10). Gérée et mise à jour annuellement par l'OMS, cette classification a pour but de permettre l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions et à des époques différentes. La CIM-10 est utilisée pour transposer les diagnostics de maladies ou autres problèmes de santé, en codes alphanumériques, ce qui facilite le stockage, la recherche, l'analyse des données et son utilisation en épidémiologie, en planification et gestion sanitaire ou encore à des fins cliniques. Elle comporte vingt-deux chapitres, chacun divisé en catégories affectées d'un code à trois caractères (par exemple : asthme J45). La majorité des catégories propose un niveau de détail supplémentaire ou sous-catégorie dont le code est précisé par un quatrième caractère, séparé des trois premiers par un point (par exemple : asthme allergique J45.0). La sélection des pathologies dans cette étude s'était basée sur les codes à trois caractères (**Annexe 1**).

Dans le PMSI, ces diagnostics ont été récupérés à partir des diagnostics principaux, associés et reliés des séjours, en sélectionnant le séjour le plus proche de la date d'initiation contenant l'un des codes CIM-10 détaillés dans l'**Annexe 1**, qu'il soit antérieur ou ultérieur à cette date. Les mêmes codes CIM-10 ont été utilisés pour la recherche dans la base des ALD actives au 01 juillet 2015. Les cancers ainsi inclus ont été regroupés en trois catégories :

- Cancers solides
- Cancers hématologiques
- Cancers multiples mixtes (solides et hématologiques)

Les cancers solides ont ensuite été caractérisés en différents types :

- Cancers des organes génitaux externes masculins
- Cancers ORL
- Cancers liés au VIH
- Cancers de la peau
- Cancers de la prostate
- Cancers digestifs
- Cancers du poumon et des organes intra-thoraciques
- Cancers du sein
- Cancers de l'arbre urinaire
- Cancers endocriniens
- Cancers gynécologiques
- Cancers neurologiques
- Cancers ostéo-articulaires

4. Objectif principal

4.1 Critère de jugement principal

Il s'agissait d'une étude descriptive visant à caractériser les différentes stratégies d'initiation de traitement par G-CSF. Les G-CSF ont été sélectionnés dans le DCIR à partir de leurs codes dans la classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique (ATC), établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit d'un référentiel international permettant la comparaison des études sur l'utilisation des médicaments. Mise à jour régulièrement, elle classe les médicaments en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et sur leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Les médicaments sont classés en 5 niveaux différents :

- le 1er niveau, ou niveau principal, est le niveau anatomique (1 lettre) ;
- le 2e niveau est le sous-groupe désignant le principal usage thérapeutique (2 chiffres) ;
- le 3e niveau correspond à un sous-groupe thérapeutique plus spécifique (1 lettre) ;
- le 4e niveau est un sous-groupe chimique/thérapeutique (1 lettre) ;
- le 5e et dernier niveau est la substance chimique simple, c'est-à-dire le principe actif ou l'association de principes actifs contenus dans le médicament (2 chiffres), correspondant à la dénomination ATC7.

La classification ATC permet donc de caractériser un médicament jusqu'à son niveau le plus précis, la Dénomination Commune Internationale (DCI), avec un code (code ATC7) et un libellé (libellé ATC7). Les G-CSF ont été sélectionnés par un code ATC commençant par « L03AA » caractérisant le sous-groupe chimique des « facteurs de croissance » dans la classe L03 des « Immunostimulants » et contenant les différents facteurs de croissances hématopoïétiques. Les molécules d'intérêt dans l'étude étaient au nombre de trois : le filgrastim, le lénograstim et le pegfilgrastim. Chacune de ces molécules a été classée en fonction de son mode d'action en « forme quotidienne » ou « forme retard ». Seul le filgrastim possède à ce jour des molécules apparentées dites « biosimilaires » (***Tableau 4***).

Tableau 4*. Liste des facteurs de croissance de la lignée leucocytaire sélectionnés dans l'étude.*

Code ATC	DCI	Produits	Mode d'action	Biosimilaires
L03AA02	Filgrastim	NEUPOGEN®	Forme quotidienne	NIVESTIM® RATIOGRASTIM® TEVAGRASTIM® ZARZIO®
L03AA10	Lénograstim	GRANOCYTE®	Forme quotidienne	
L03AA13	Pegfilgrastim	NEULASTA®	Forme retard	

4.2. Recueil des variables relatives aux G-CSF dans le DCIR

Les données suivantes concernant les facteurs de croissance de la lignée leucocytaire ont aussi été extraites à partir du DCIR :

- les codes ATC, libellés et noms commerciaux des différents produits ;
- les dates des différentes délivrances des médicaments (dite « date de soin ») ;
- la quantité de produits délivrés (nombre de boîtes).

Les produits délivrés ont été reclassés en plusieurs groupes :

- selon leur mode d'action en forme quotidienne ou forme retard ;
- selon leur caractère biosimilaire ou non.

Les dates d'initiations de traitement par G-CSF selon la définition précédente ont été calculées à partir des dates de délivrances enregistrées dans le DCIR. À ces dates d'initiations correspond une molécule, définissant ainsi la stratégie d'initiation du traitement par G-CSF. Une étude pré-analytique sur les données a conduit à délimiter un « cycle d'initiation » correspondant aux 20 premiers jours post-initiation.

Les doses de médicament délivrées ont été transformées en Doses Définies Journalières (DDJ). La DDJ est une unité définie par l'OMS et utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations ou différents pays. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux et représentant la posologie usuelle pour un adulte de 70kg dans l'indication principale du principe actif. Cela permet d'estimer, pour un patient donné, sa durée d'exposition à un produit en nombre de jours de traitement selon la posologie de référence. Pour calculer le nombre de DDJ, il faut disposer de la quantité totale en grammes de la molécule concernée et diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour cette même molécule (***Tableau 5***).

Les quantités de produits délivrées ont ainsi permis de calculer des DDJ à l'initiation, dans la limite définie des 20 jours post-initiation, ainsi que des DDJ totales sur la durée du suivi pour chaque patient. Ces DDJ ont été stratifiées selon le mode d'action des molécules (forme quotidienne ou forme retard). Le coût global de ces DDJ délivrées à 20 et 180 jours a aussi été calculé.

***Tableau 5**. DDJ définies par l'OMS pour les G-CSF.*

Produits	Dosages disponibles en pharmacie	mg par produit	DDJ définies par l'OMS	DDJ par produit	Interprétation en journées de traitement
NEUPOGEN®	0,3 mg/mL (30 MUI)	0,3	0,35	0,86	Moins d'une journée
	0,48 mg/mL (48 MUI)	0,48	0,35	1,37	Entre 1 et 2 jours
NIVESTIM®	0,12 mg/mL (12 MUI)	0,12	0,35	0,34	Moins d'une journée
	0,3 mg/mL (30 MUI)	0,3	0,35	0,86	Moins d'une journée
	0,48 mg/mL (48 MUI)	0,48	0,35	1,37	Entre 1 et 2 jours
RATIOGRASTIM®	0,3 mg/mL (30 MUI)	0,3	0,35	0,86	Moins d'une journée
	0,48 mg/mL (48 MUI)	0,48	0,35	1,37	Entre 1 et 2 jours
TEVAGRASTIM®	0,3 mg/mL (30 MUI)	0,3	0,35	0,86	Moins d'une journée
	0,48 mg/mL (48 MUI)	0,48	0,35	1,37	Entre 1 et 2 jours
ZARZIO®	0,3 mg/mL (30 MUI)	0,3	0,35	0,86	Moins d'une journée
	0,48 mg/mL (48 MUI)	0,48	0,35	1,37	Entre 1 et 2 jours
GRANOCYTE®	0,13 mg/mL (13 MUI)	0,105	0,35	0,30	Moins d'une journée
	0,34 mg/mL (34MUI)	0,263	0,35	0,75	Moins d'une journée
NEULASTA®	6 mg	6	0,30	20	20 jours

5. Variables interprétées

5.1 Variables de gravité de la maladie.

Quatre variables ont été retenues pour estimer la gravité de la pathologie cancéreuse : le taux de décès, la notion de métastase, la présence d'une ou plusieurs comorbidités ainsi que la présence d'une greffe de mœlle osseuse.

Lorsque le diagnostic de cancer était recueilli dans le PMSI, la notion de métastase a aussi été notée. En effet, une partie spécifique de la CIM-10, les codes C76 à C80, permet de coder les « Tumeurs malignes de sièges mal définis, secondaires et non précisés ».En revanche, lorsque le diagnostic de cancer était enregistré à partir de la base des ALD, la notion de métastase n'est alors pas connue.

Les comorbidités des patients inclus ont aussi été extraites du PMSI et de la base des ALD grâce à leurs codes CIM-10 détaillés dans l'**Annexe 1**. Cette extraction a été réalisée sur la même période que celle utilisée pour la caractérisation des cancers mais sans hiérarchisation entre les sources de données. Les comorbidités d'intérêts influençant la prescription des facteurs de croissance de la lignée leucocytaire retenues dans cette étude ont été l'insuffisance cardiaque et les patients porteurs de valves cardiaques, l'insuffisance rénale, le diabète, l'obésité, la présence d'une infection par VIH ou d'une greffe de mœlle osseuse.

Les greffes de mœlle osseuse n'étant pas un diagnostic, mais un acte médical, leur identification a été réalisée à partir des actes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) enregistrés dans le PMSI pour un séjour. La CCAM, gérée par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS), est une nomenclature française destinée à coder les gestes pratiqués par les médecins, gestes techniques dans un premier temps puis, par la suite, les actes intellectuels cliniques. Chaque code est composé de quatre lettres et de trois chiffres :

- la première lettre désigne un grand appareil anatomique ;
- la seconde lettre précise l'organe (ou la fonction) dans l'appareil correspondant à la première lettre ;
- la troisième lettre désigne l'action effectuée ;
- la quatrième lettre identifie la voie d'abord ou la technique utilisée ;
- les trois chiffres suivants servent à différencier les actes possédant quatre lettres clefs identiques.

Dans la CCAM, la greffe de mœlle osseuse est donc désignée par les deux codes FELF009 (allogreffe) et FELF010 (autogreffe). Seules les greffes antérieures à la date d'initiation du G-CSF, donc susceptibles d'avoir constitué un élément décisionnel dans le choix de la stratégie de traitement par G-CSF ont été comptabilisées.

5.2. Variables estimant la survenue d'un événement intercurrent

Deux types d'événements intercurrents ont été évalués dans cette étude : l'insatisfaction du traitement par G-CSF ainsi que l'apparition d'une infection bactérienne au cours du traitement par G-CSF.

L'insatisfaction du traitement a été estimée par le biais du changement de molécule au cours des six mois de suivi, ou « switch ». Cette insatisfaction justifiant un switch est le plus souvent liée à la présence d'effets secondaires du traitement par G-CSF, que sont l'hyperleucocytose et les douleurs osseuses, Les quatre types de switches suivants ont été étudiés :

- le passage d'une forme quotidienne (lénograstim ou filgrastim) à une forme retard (pegfilgrastim) ;
- le passage d'une forme retard (pegfilgrastim) vers une forme quotidienne (lénograstim ou filgrastim) ;
- le passage du filgrastim vers un de ses biosimilaires ;

- le passage d'un biosimilaire vers le filgrastim référent.

L'apparition d'une infection bactérienne au cours du traitement par G-CSF a été indirectement estimée par la présence d'une antibiothérapie au cours des six mois de suivis. Les antibiotiques ont été sélectionnés à partir de leurs codes ATC commençant par « J01 » désignant la classe des « Antibactériens à usage systémique ». Toutes les antibiothérapies entre la date d'initiation et sur les 6 mois de suivis ont été retenues, et stratifiées en antibiothérapies à 20 puis 180 jours. Les molécules utilisées et les DDJ délivrées ont été détaillées. Sur les 20 jours d'initiation, les associations de molécules ont été étudiées. Les protocoles utilisant de l'amoxicilline-acide clavulanique ou de la ceftriaxone ou du cefotaxime associés à une fluoroquinolone ont été individualisés et considérés comme traitement d'une neutropénie fébrile, quelle que soit leur date de prescription ou de délivrance sur la période. L'ajout de sulfaméthoxazole-triméthoprime à ce protocole a été quantifié et considéré de même comme traitement d'une neutropénie fébrile. Ces schémas d'antibiothérapies sont en effet ceux recommandés par la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) en cas de diagnostic avéré de neutropénie fébrile (47).

5.3. Variables estimant la surveillance des traitements

La surveillance des traitements par G-CSF a été estimée grâce à deux paramètres : le nombre d'AMI1,5 et le nombre de NFS facturés dans les 20 premiers jours d'initiation.

Les soins infirmiers sont codés dans le SNIIR-AM grâce à la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP). Ancêtre de la CCAM, la NGAP reste encore utilisée pour certains actes médicaux et paramédicaux. Dans cette nomenclature, les actes sont répertoriés par une clé d'identification, auquel correspond une base tarifaire, accompagnée d'un coefficient multiplicateur. Les actes infirmiers y sont identifiés par les clés « AMI » (Actes Médico-Infirmiers), « AIS » (Actes Infirmiers de Soins) et « DSI » (Démarche de Soins Infirmiers) avec leurs coefficients. Une combinaison associant AMI / AIS / DSI + coefficient ne permet pas d'identifier le soin réalisé car, contrairement à la CIM-10 ou à la CCAM, cette classification ne contient pas de libellés standardisés et plusieurs actes de natures différentes peuvent être désignés par la même combinaison. De plus, une règle d'utilisation de la NGAP précise qu'en cas de cotation de plus d'un acte au cours d'une même séance de soin, les coefficients des actes suivants sont divisés par deux, rendant impossible leur identification. Néanmoins, la cotation des prélèvements par ponction veineuse directe, correspondant aux prélèvements sanguins, doit se faire avec la combinaison « AMI1,5 » lorsqu'il s'agit du premier acte effectué durant la séance de soin. Ainsi, pour la population

incluse, tous les actes infirmiers en AMI, AIS ou DSI facturés durant le cycle d'initiation de 20 jours ont été comptabilisés. Le nombre moyen d'AMI1,5 ainsi que le coût moyen de la totalité des soins infirmiers par patient ont été calculés.

Les actes de biologies sont répertoriés dans la Table Nationale de codage de Biologie (TNB). Dans cette table, le tarif de base des actes de biologie est exprimé par la lettre-clé « B », accompagnée d'un coefficient multiplicateur donnant le tarif complet de l'acte. Cette cotation est accompagnée d'un code et d'un libellé spécifique de chaque acte pouvant être réalisé. Pour la population incluse, tous les actes de biologie facturés durant le cycle d'initiation de 20 jours ont été retenus. Les actes contenant une NFS ont été identifiés à l'aide de leurs codes spécifiques. Le nombre moyen de NFS ainsi que le coût moyen de la totalité des actes de biologie par patient ont été calculés.

6. Éléments de coûts

De manière factuelle, les coûts moyens par patients relatifs aux différentes stratégies de traitement ont été calculés. Ces coûts directs de traitement et de surveillance ont trait :

- aux différentes molécules de G-CSF utilisées ;
- aux soins infirmiers réalisés durant les six mois de prise en charge, tous actes confondus ;
- aux actes de biologie réalisés durant les six mois de prise en charge, tous actes confondus.

7. Analyses

Toutes les analyses des données extraites du SNIIR-AM ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Entreprise Guide 4.3. Les variables le nécessitant ont été recodées pour améliorer le traitement des données. Les données manquantes ont été exclues des analyses multivariées.

Une première analyse descriptive de la population et des cycles de traitement par G-CSF a été réalisée, exprimée en fréquences pour les variables qualitatives ou de moyennes avec écart-type pour les variables quantitatives.

À partir de l'hypothèse d'efficacité équivalente des différentes stratégies de traitements possibles, deux modèles de régression logistique ont été ensuite construits afin de comparer ces stratégies d'initiation et mettre en évidence des déterminants de prescription des G-CSF en ajustant sur les variables de confusion possible :

- Modèle 1 : comparaison entre une initiation de traitement par un G-CSF d'action quotidienne (filgrastim / lénograstim) et un G-CSF d'action retard (pegfilgrastim)

- Modèle 2 : dans le sous-groupe des patients traités par filgrastim, comparaison entre une initiation par la molécule référente (NEUPOGEN®) et ses biosimilaires (ZARZIO®, NIVESTIM®, TEVAGRASTIM®, RATIOGRASTIM®)

Afin de caractériser au mieux l'effet du type de cancer sur ce choix, les analyses ont aussi été conduites séparément dans les deux sous-populations souffrant d'un cancer solide ou d'un cancer hématologique. Ces modèles ont ensuite été scindés en deux temps distincts de la prescription sur la sous-population des cancers solides : un temps regroupant les variables de gravité de la maladie pouvant constituer des déterminants dans le choix de la molécule prescrite, et un temps regroupant les variables de surveillance et d'événements post-initiation. Les résultats des régressions sont donnés sous forme d'*odds ratio* ajustés avec intervalles de confiance à 95%. Les facteurs retenus ont été considérés comme significatifs en analyse multivariée lorsque p-value < 0,05.

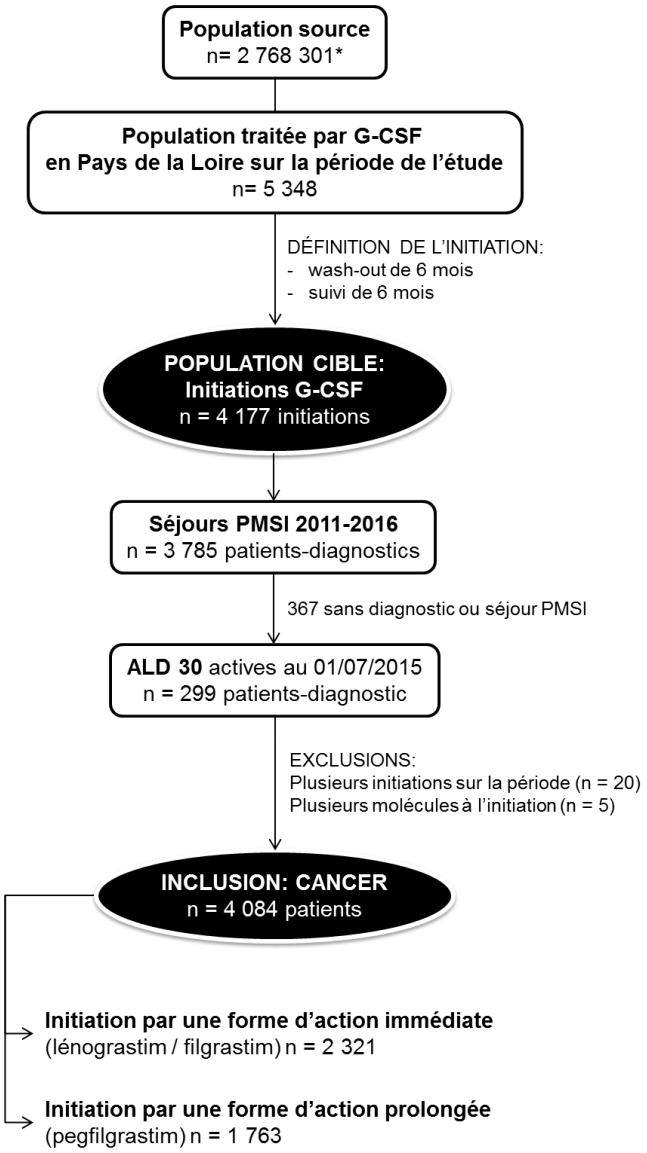
Enfin, des analyses descriptives complémentaires concernant les décès, les switches de molécule, les antibiothérapies et les consommations de soins ont été menées afin de rechercher d'autres associations possibles entre certaines variables et sont indiquées dans les **Annexes 2 à 5**. Les tests statistiques utilisés ont été le test du χ^2, le test exact non-paramétrique de Fisher quand les effectifs étaient trop petits pour la comparaison des variables catégorielles, et le test de Student pour les variables continues. Les données de survie ont été modélisées grâce à une régression de Cox. Aucune analyse spécifique portant sur les coûts n'a été réalisée.

III. Résultats

1. Caractéristiques de la population et des cycles de traitement par G-CSF

1.1 Description de la population

Le nombre total d'assurés ayant au moins eu une délivrance G-CSF sur la période de l'étude était de 5 348 patients. Notre population incluse représentait 76% d'initiations (n = 4 084 patients). 25 patients ont été exclus de l'étude et 68 patients n'ont pas été inclus en l'absence d'un diagnostic de cancer dans les bases PMSI et ALD (***Figure 12***).



*source INSEE 2015

***Figure 12**. Logigramme de sélection des patients.*

La prévalence et l'incidence des patients traités par G-CSF étaient respectivement de de 0,19% et 0,15% en Pays de la Loire sur la période d'étude. L'âge moyen des patients en initiation de traitement était de 62 + / - 13 ans et le sex-ratio était de 0,84 avec peu de différences significatives entre les stratégies de traitement par formes quotidiennes et forme retard. La proportion des décès à 20 et 180 jours n'était pas différente entre les deux stratégies de traitement (p-value > 0,05) (***Tableau 6***).

Tableau 6*. Caractéristiques de la population incluse selon les stratégies de traitement par G-CSF choisies.*

STRATÉGIES DE TRAITEMENT	**Formes quotidiennes** (lénograstim / filgrastim)	**Forme retard** (pegfilgrastim)	**TOTAL**
Effectifs (%)	2 321 (56,8%)	1 763 (43,2%)	**4 084**
Incidence	0,08%	0,06%	**0,15%**
Sexe masculin	44%	47%	**46%**
Âge moyen (ET*) à l'initiation	62 (14)	62 (12)	**62 (13)**
Décès à 20 jours (%)	30 (0,73%)	23 (0,49%)	**53 (1,3%)**
Âge moyen (ET*) de décès à 20 jours	65 (12)	66 (8)	**66 (11)**
Décès à 180 jours (%)	260 (6,4%)	204 (5%)	**464 (11,4%)**
Âge moyen (ET*) de décès à 180 jours	68 (12)	66 (10)	**67 (11)**

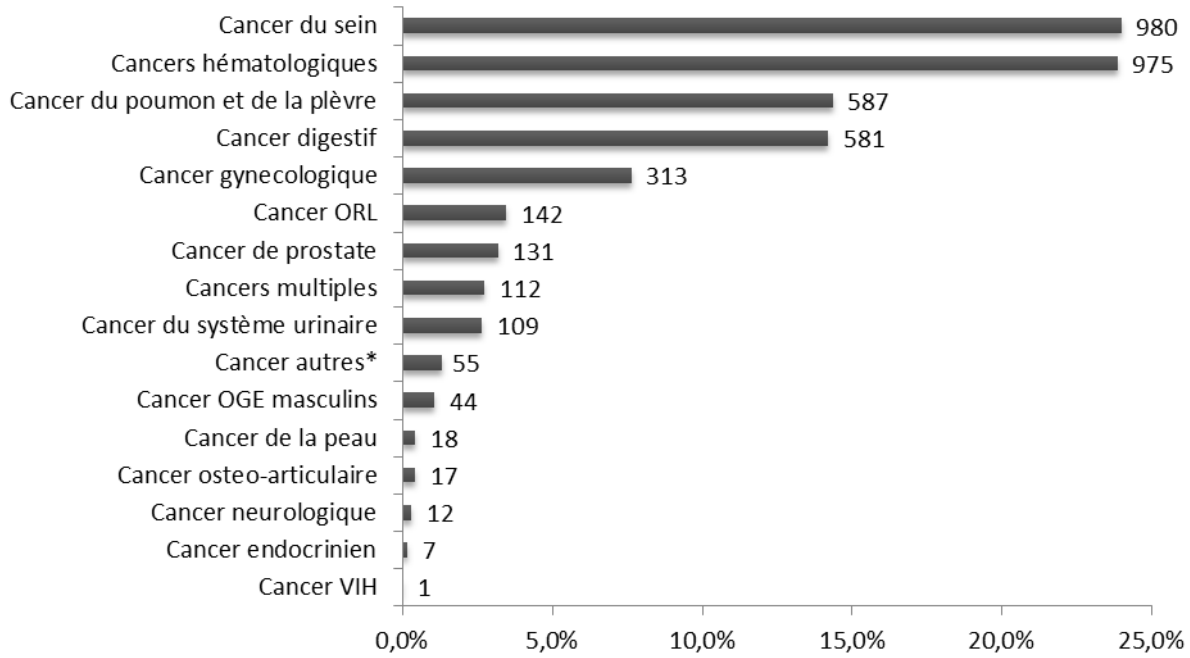
**ET : écart-type*

1.2. Répartition des cancers

Parmi les patients inclus, 2,7% d'entre eux présentaient de multiples cancers. Chez les patients présentant un cancer unique, la moitié souffrait de cancers du sein ou de cancers hématologiques, type lymphome ou leucémie. 30% des cancers étaient d'ordre soit gynécologiques (ovaire, utérus corps et / ou col, placenta, vagin), soit thoracique (poumon, plèvre, médiastin). Un seul cancer, un sarcome de Kaposi, était lié à une infection par le VIH (***Figure 13***).

Les associations de cancers les plus fréquemment retrouvées étaient :

- cancer digestif et cancer du sein ;
- cancer du poumon et cancer ORL ;
- cancer du sein et cancer gynécologique.



**Cancers autres : thymus, tissus conjonctifs et tumeurs de siège imprécisé.*

***Figure 13**. Répartition des cancers parmi la population incluse.*

75% des cancers identifiés étaient des cancers solides. Ces cancers survenaient plus souvent chez des femmes et s'accompagnaient de métastases dans près de 60% des cas. Le choix de la stratégie initiale de traitement de ces cancers solides s'orientait plus fréquemment vers un G-CSF d'action prolongée qu'en oncohématologie, avec peu de switch moléculaire (9%) et une plus grande proportion de prise en charge hospitalière (59%). À l'inverse, les cancers hématologiques touchaient plutôt les hommes (58%) avec un taux de comorbidité plus important (47%) mais des cancers moins métastatiques (2,3%). Le choix initial de G-CSF pour un cancer hématologique se faisait préférentiellement vers une forme quotidienne, mais avec des switches plus fréquents (18%). Près de 92% des cancers hématologiques de l'étude recevaient une antibiothérapie au cours des six mois suivant leur initiation de traitement par G-CSF (***Tableau 7***).

***Tableau 7**. Caractéristiques des cancers inclus.*

TYPES DE CANCERS	Cancers solides	Cancers hématologiques	Les deux types de cancer	*p-value***
Effectifs (%)	3 075 (75,3%)	975 (23,9%)	34 (0,8%)	
Décès sur 180 jours	12,4%	8,2%	8,8%	*0,0003*
Âge moyen au décès (EC)	66 (11)	71 (13)	72 (10)	*<0,0001*
Cancers métastatiques*	60,0%	2,3%	27,3%	*<0,0001*
Comorbidités associées	33,6%	47,2%	38,2%	*<0,0001*
Switch de molécules après initiation	9,4%	18,1%	14,7%	*<0,0001*
Antibiothérapies sur 180 jours	54,8%	91,8%	64,7%	*<0,0001*
Nombre moyen d'AMI1,5 sur 20 jours	4,1 (4,1)	4,9 (4,3)	4,1 (3,4)	*<0,0001*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	3,5 (2,6)	5,7 (3,7)	5,0 (3,1)	*<0,0001*

**Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

***L'analyse compare les cancers solides et hématologiques, en excluant les patients présentant les deux types de cancers*

1.3. Comorbidités des patients de l'étude

36,9% des patients inclus présentaient au moins une comorbidité pouvant influencer le choix de la prescription de G-CSF. Les deux tiers de ces patients ne présentaient qu'une seule comorbidité. 12% des patients souffraient d'une maladie cardio-vasculaire et plus de 20% d'entre eux présentaient un diabète ou une obésité. L'insuffisance rénale touchait 17% des patients (***Figure 14***). La part des hommes chez les patients ayant une comorbidité étaient plus importante. La présence d'une infection par le VIH ou d'une greffe de mœlle osseuse se retrouvaient chez des patients plus jeunes que pour le reste des pathologies recensées (***Tableau 8***).

Une analyse univariée comparant le choix de stratégie initiale de traitement par G-CSF en présence ou en absence de comorbidité pour chacun des pathologies montraient que seule la présence d'une greffe de mœlle osseuse orientait le choix de traitement vers une molécule de forme quotidienne ($p < 0,0001$). La présence d'une comorbidité semblait constituer un facteur de mortalité, quel que soit celle-ci. Enfin, les antibiothérapies étaient plus fréquentes chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, ainsi que chez plus de 90% des patients séropositifs ou ayant subis une greffe de mœlle osseuse ($p < 0,0001$) (***Tableau 8***).

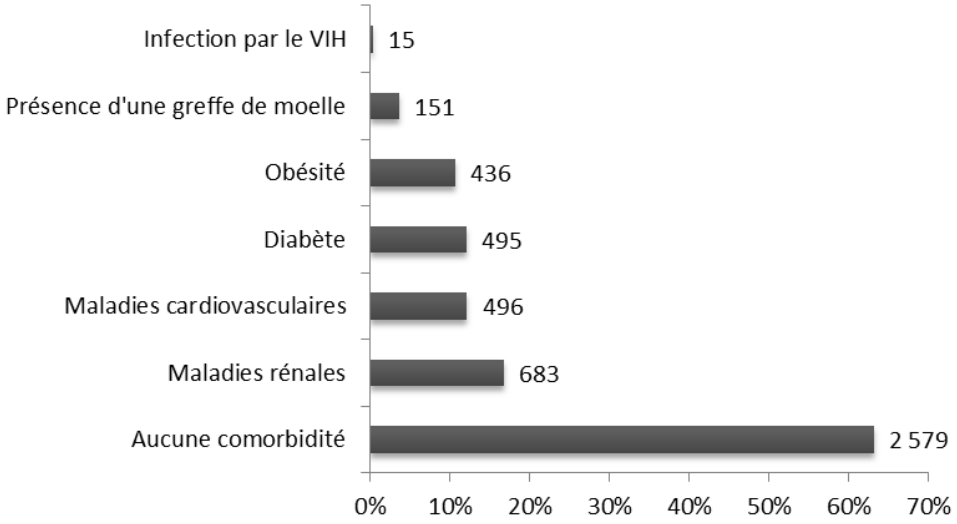


***Figure 14**. Répartition des comorbidités identifiées.*

***Tableau 8**. Description des comorbidités identifiées.*

COMORBIDITÉS	Effectifs (%)*	Sexe masculin	Âge à l'initiation (ET)	Âge au décès (ET)	Antibio-thérapies	Forme retard
Aucune comorbidité	2 579 (63,1%)	39,7%	61 (14)	65 (12)	60,7%	45,1%
Maladies cardiovasculaires	496 (12,1%)	66,3%	65 (14)	69 (12)	72,6%	35,9%
Insuffisance rénale	683 (16,7%)	57,8%	63 (13)	66 (12)	77,2%	37,2%
Diabète	495 (12,1%)	62,4%	67 (10)	70 (9)	61,0%	43,8%
Obésité	436 (10,7%)	43,0%	64 (12)	67 (10)	62,8%	43,1%
Présence d'une greffe de mœlle	151 (3,7%)	54,3%	55 (12)	58 (13)	98,0%	11,3%
Infection par le VIH	15 (0,4%)	53,3%	54 (13)	64 (13)	93,3%	60,0%

**Ne pas sommer les effectifs. Un patient peut présenter plusieurs comorbidités. Les pourcentages ont été calculé sur l'effectif total de la population incluse n = 4 084.*

1.4. Description des cycles de traitement : hypothèse des cycles à 20 jours

L'impossibilité de récupérer les protocoles de chimiothérapie cytotoxique réalisés au cours d'un séjour hospitalier correspondant aux délivrances de G-CSF dans le SNIIR-AM n'a pas permis de reconstituer les cycles de traitement pour chacun des patients. Afin de déterminer au mieux le délai à partir duquel une nouvelle délivrance de G-CSF constitue un nouveau traitement, et non pas un complément de la délivrance précédente, une étude préalable a été conduite sur les données à partir :

- des délais entre deux délivrances ;
- des délais entre séances de chimiothérapie intra-hospitalière lorsqu'elles existaient ;
- et de la répartition des DDJ délivrées par jour et par patient sur différentes durées d'exposition selon le produit délivré.

Cette pré-analyse a été menée sur la population totale incluse ainsi que sur la sous-population plus homogène des patients ayant eu une unique séance de chimiothérapie intra-hospitalière dans les 20 premiers jours post-initiation (n = 1 126) afin de conforter les résultats.

Les délais inter-délivrance et inter-séance de chimiothérapie intra-hospitalière les plus retrouvés étaient de 14 et de 21 jours + / - 1 jour, que ce soit parmi la totalité de la population incluse ou parmi les patients n'ayant bénéficié que d'une seule séance de chimiothérapie hospitalière dans les 20 premiers jours d'initiation (***Tableaux 9***). La classe de délai [20-22] jours était la plus prévalente, jusqu'à 47% entre deux séances de chimiothérapie hospitalière chez les patients n'ayant qu'une séance dans les 20 premiers jours.

Tableaux 9*. Répartition des délais dans la population totale incluse et la sous-population ayant eu une unique séance de chimiothérapie intra-hospitalière dans les 20 premiers jours post-initiation.*

(a) *Délais entre deux délivrances de G-CSF consécutives*

DÉLAIS (en jours)	Totalité des patients inclus		Patients ayant une séance unique sur 20 jours	
	N	%	N	%
<6	365	2,7%	93	2,4%
[6-8]	526	3,9%	98	2,6%
[9-12]	654	4,9%	214	5,6%
[13-15]	2163	16,1%	612	16,1%
[16-19]	1483	11,1%	463	12,2%
[20-22]	3883	29,0%	1202	31,7%
[23-25]	1108	8,3%	330	8,7%
[26-28]	1198	8,9%	278	7,3%
>28	2030	15,1%	506	13,3%

(b) *Délais entre deux séances de chimiothérapie intra-hospitalière*

DÉLAIS (en jours)	Totalité des patients inclus		Patients ayant une séance unique sur 20 jours	
	N	%	N	%
1	626	11,8%	29	1,2%
[2-5]	69	1,3%	6	0,2%
[6-8]	789	14,9%	151	6,3%
[9-12]	58	1,1%	13	0,5%
[13-15]	1427	26,9%	603	25,0%
[16-19]	96	1,8%	17	0,7%
[20-22]	1465	27,6%	1124	46,5%
[23-25]	102	1,9%	76	3,1%
[26-28]	291	5,5%	162	6,7%
>28	377	7,1%	234	9,7%

La répartition des DDJ par patients et par jour montrait que les prescriptions de forme quotidienne sur les Pays de la Loire étaient très proches des DDJ définies par l'OMS (***Tableau 10***). Les durées de traitement pour ces formes dans la région se situaient entre 5 et 8 jours d'exposition réelle sur un période de 20 jours, que ce soit sur la population totale incluse ou parmi les patients n'ayant bénéficié que d'une seule séance de chimiothérapie hospitalière dans les 20 premiers jours d'initiation. En revanche, la répartition calculée de la DDJ du pegfilgrastim était supérieure à celle défini par l'OMS, avec une durée réelle d'exposition de 28 jours sur une période de 20 jours (***Tableau 10***). Ces résultats restaient cohérents sur 180 jours, pouvant être interprétés comme la réalisation de 3 cycles de chimiothérapie cytotoxique associés avec des G-CSF par patient sur l'ensemble de la période de suivi. Les mêmes calculs sur des périodes de 60, 90 et 120 jours montraient des résultats similaires.

Tableau 10*. Estimation du nombre de jours réels d'exposition aux G-CSF selon la répartition des DDJ délivrées par jour et par patient et en fonction des molécules utilisées et en absence de switch.*

PRODUITS	Nombre de patients	DDJ totales sur 20 jours	DDJ / jours / patients sur 20 jours	DDJ définies par l'OMS	Interprétation en journées de traitement sur 20 jours
NEUPOGEN®	325	2 449	0,38	0,35	7 jours
NIVESTIM®	288	1 654	0,29	0,35	6 jours
RATIOGRASTIM®	9	84	0,47	0,35	9 jours
TEVAGRASTIM®	202	1 355	0,34	0 ,35	7 jours
ZARZIO®	547	3 195	0,29	0,35	6 jours
GRANOCYTE®	773	3 843	0,25	0,35	5 jours
NEULASTA®	1 535	42 480	1,38	0,30	28 jours

Au vu de ces différents résultats, des données de la littérature, et considérant que, selon l'OMS, une injection de pegfilgrastim couvre 20 jours de traitement, le cycle d'initiation a donc été fixé à 20 jours, le 21^{e} jour correspondant à un nouveau traitement ou « cycle » de G-CSF hypothétiquement rattaché à une deuxième séance de chimiothérapie cytotoxique.

2. Modèles globaux de comparaison des stratégies de traitement

2.1 Modèle 1 : comparaison entre les initiations de traitement par un G-CSF d'action quotidienne et un G-CSF d'action retard.

Sur la population totale incluse, 36,5% (n = 1 492) des initiations ont été faites par filgrastim, 20,3% (n = 2 321) par lénograstim et 43,2% (n = 4 084) par pegfilgrastim. La moyenne des DDJ délivrées sur 20 jours étaient de 6,3 pour les formes quotidiennes et de 27,4 pour celles d'action prolongée, représentant des durées réelles d'exposition respectivement de plus de 6 et 27 jours pour chacune des formes.

En analyse univariée, les initiations de traitement par une forme pégylée d'action prolongée se faisaient bien plus fréquemment en cas de cancer solide (85%), en présence de métastases (50%), présentaient plus de switch (14%) mais moins d'antibiothérapies sur les 6 mois de suivi (61%). Le traitement par forme quotidienne en revanche semblait être préféré en cas de comorbidité ou d'antécédent de greffe de mœlle osseuse. Le taux de décès ne différait pas entre les deux populations (p = 0,7127).

Une analyse séparée par type de cancer (solide ou hématologique) nous montrait que les principales différences observées précédemment sont majoritairement dues aux spécificités de traitement entre cancers solides et hématologiques. Ainsi, la présence de métastases était bien un critère discriminant le choix de la molécule de traitement dans le cas d'un cancer solide, mais influençait peu ce choix en oncohématologie. La greffe de mœlle osseuse étant directement liée à un cancer hématologique, elle n'est évidemment pas discriminante dans le choix de la molécule de G-CSF en cancérologie solide, de même que la présence des autres comorbidités. Une initiation de traitement par pegfilgrastim entraînait plus de switch de molécule au cours du traitement en cas de cancer hématologique principalement. Cette analyse séparée révélait aussi que le recours à une antibiothérapie au cours des 6 mois suivants l'initiation était finalement lié à une initiation par pegfilgrastim uniquement dans le cadre des cancers hématologiques, même si le nombre moyen de NFS réalisés restait non-significativement différent entre les 2 groupes de traitement (***Tableau 11***).

***Tableau 11**. Description des deux stratégies d'initiation de traitement par G-CSF.*

STRATÉGIES DE TRAITEMENT	Forme quotidienne	Forme retard	*p-value univariée*
TOUS CANCERS CONFONDUS (n = 4 084)			
Effectifs (%)	2 321 (56,8%)	1 763 (43,2%)	
Type de cancer (% de cancers solides)	68%	85%	*<0,0001*
Métastases*	44%	50%	*0,0002*
Comorbidités	39%	34%	*0,0009*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	6%	1%	*<0,0001*
Décès à 180 jours	11%	12%	*0,7127*
Switch de forme sur 180 jours	9,7%	13,9%	*<0,0001*
Antibiothérapies sur 180 jours	65,5%	61,3%	*0,0060*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	5,6 (4,3)	2,5 (3,2)	*<0,0001*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	4,4 (3,2)	3,6 (2,8)	*<0,0001*
CANCERS SOLIDES (n = 3 075)			
Effectifs	1575	1500	
Métastases*	63%	57%	*0,0028*
Comorbidités	34%	33%	*0,4262*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	0,20%	0%	*0,0908*
Décès à 180 jours	13%	12%	*0,8392*
Switch de forme sur 180 jours	8%	10%	*0,0548*
Antibiothérapies sur 180 jours	54%	55%	*0,4894*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	5,6	2,4	*<0,0001*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	3,7	3,2	*<0,0001*
CANCERS HEMATOLOGIQUES (n = 1 009)			
Effectifs	746	263	
Métastases*	3%	4%	*0,6187*
Comorbidités	49%	40%	*0,013*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	18%	6%	*<0,0001*
Décès à 180 jours	8%	8%	*0,6697*
Switch de forme sur 180 jours	12%	34%	*<0,0001*
Antibiothérapies sur 180 jours	89%	95%	*0,0062*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	5,5	3,1	*<0,0001*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	5,8	5,3	*0,0642*

**Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

Une régression logistique multivariée a été réalisée sur ces associations de données, mais les modèles créés s'ajustaient mal à la population de l'étude (***Tableau 12***).

Tableau 12*. Paramètres d'ajustement des différentes régressions comparant les initiations de traitement par G-CSF de formes quotidiennes et retards.*

RÉGRESSIONS	R^2 ajusté	Aire sous la courbe ROC	Test d'Hosmer et Lemeshow
Régression sur la population totale	0,2565	0,7800	< 0.0001
Régression sur les cancers solides	0,2268	0,7643	< 0.0001
Régression sur les cancers hématologiques	0,2104	0,7638	0,0021

2.2. Modèle 2 : comparaison entre les initiations par filgrastim référent et par un biosimilaire du filgrastim

L'initiation de traitement par biosimilaire représentait 28% (n = 1 143) de la totalité des initiations de G-CSF de l'étude et 77% des initiations par filgrastim. Les initiations par biosimilaires concernaient plus significativement les cancers solides avec métastases, alors que la présence de comorbidité, et notamment d'une greffe de mœlle osseuse, semblait plus liée au choix de la molécule référente. Il n'existait pas de différence significative en terme de switch de molécules ou de prise en charge hospitalière entre les deux groupes de traitement, en revanche les initiations par biosimilaire utilisaient moins de DDJ que la molécule référente, et semblaient moins exposer le patient à une antibiothérapie dans les suites de son traitement. La surveillance était significativement plus importante en cas d'initiation par le filgrastim référent. De même que pour les initiations de traitement par G-CSF de modes d'actions différents, la répartition des décès entre initiation par filgrastim référent ou biosimilaire ne présentait aucune différence significative (p-value = 0,5257).

En réalisant l'analyse séparée des deux types de cancer, un faible effectif des patients souffrant d'un cancer solide et initié par filgrastim référent (n = 47) était obtenu. Une différence significative entre les taux de décès apparaissait en analyse séparée dans la population souffrant de cancers solides, mais n'était pas retrouvée dans la sous-population des cancers hématologiques, dont les effectifs étaient plus équilibrés. En dehors de ce paramètre, aucune variable ne ressort significativement liée au choix de la molécule de G-CSF, même si une initiation par filgrastim référent semblait avoir plus de risques de changer de molécule dans les suites du traitement qu'une initiation par biosimilaire (p = 0.0590). Dans le cas des cancers hématologiques, la présence de métastases orientait le choix vers un biosimilaire plutôt que la molécule référente pour initier le traitement par G-CSF, sauf en cas de comorbidité et d'antécédent de greffe de mœlle osseuse où le choix est alors en faveur

du NEUPOGEN®. La surveillance semblait aussi plus importante sous NEUPOGEN® (***Tableau 13***).

Tableau 13*. Description des traitements par filgrastim sous sa forme de molécule référente ou sous ses formes biosimilaires (n = 1 492).*

STRATÉGIES DE TRAITEMENT	Biosimilaires	Filgrastim référent	*p-value univariée*
TOUS CANCERS CONFONDUS (n = 1 492)			
Effectifs (%)	1 143 (76,6%)	349 (23,4%)	
Type de cancers (% de cancers solides)	76%	13%	*<0,0001*
Métastases*	49%	10%	*<0,0001*
Comorbidités	36%	55%	*<0,0001*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	2%	25%	*<0,0001*
Décès à 180 jours	12%	13%	*0,5257*
Switch de forme sur 180 jours	10,2%	11,5%	*0,4830*
Antibiothérapies sur 180 jours	63,2%	86,0%	*<0,0001*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	5,7 (4,5)	5,6 (4,2)	*0,8788*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	4,1 (2,9)	5,7 (3,6)	*<0,0001*
CANCERS SOLIDES (n = 919)			
Effectifs	872	47	
Métastases*	62%	67%	*0,4776*
Comorbidités	34%	36%	*0,729*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	0,20%	2%	*0,0263*
Décès à 180 jours	13%	26%	*0,012*
Switch de forme sur 180 jours	9%	17%	*0,059*
Antibiothérapies sur 180 jours	55%	47%	*0,2559*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	5,8	6	*0,747*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	3,6	3,1	*0,1454*
CANCERS HÉMATOLOGIQUES (n = 573)			
Effectifs	271	302	
Métastases*	6%	1%	*0,0011*
Comorbidités	43%	58%	*0,0003*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	7%	28%	*<0,0001*
Décès à 180 jours	8%	11%	*0,2544*
Switch de forme sur 180 jours	14%	10%	*0,1686*
Antibiothérapies sur 180 jours	89%	92%	*0,1565*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	5,4	5,6	*0,6527*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	5,5	6,1	*0,0489*

**Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

Une régression logistique multivariée a été testée sur ces associations de données, mais les modèles créés s'ajustaient mal à la population de l'étude (***Tableau 14***).

Tableau 14*. Paramètres d'ajustement des différentes régressions comparant les initiations de traitement par filgrastim et ses biosimilaires.*

RÉGRESSIONS	R^2 ajusté	Aire sous la courbe ROC	Test d'Hosmer et Lemeshow
Régression sur la population totale	0,4521	0,8558	0,0046
Régression sur les cancers solides	0,0449	0,6379	0,5424
Régression sur les cancers hématologiques	0,1485	0,6979	0,0264

3. Modèles séquencés de comparaison des différentes stratégies de traitement sur la sous-population des cancers solides

Afin de différencier ce qui relevait du temps de prescription et ce qui relevait du temps de traitement et d'identifier au mieux les déterminants et les conséquences de la prescription de G-CSF sur la population incluse, les modèles précédents ont été scindés en deux : un temps regroupant les variables de gravité de la maladie pouvant constituer les déterminants dans le choix de la molécule prescrite, et un temps regroupant les variables de surveillance et d'événements post-initiation pouvant être identifiées comme conséquences de cette prescription.

Cette analyse a été effectuée sur les seuls cancers solides, d'une part car ce sont les cancers les plus prévalents, et d'autre part car les pratiques de cancérologie diffèrent fortement entre cancérologie solide et oncohématologie, notamment sur la recherche des métastases qui prend beaucoup moins d'importance en oncohématologie.

3.1 Modèle 1 : comparaison entre les initiations de traitement par un G-CSF d'action quotidienne et un G-CSF d'action retard

La probabilité, ici modélisée, était celle d'être initié par un traitement de forme quotidienne. Les références des variables binaires correspondaient à la valeur « oui », c'est-à-dire « présence de ».

Dans le cas des déterminants de la prescription : seule la présence de métastases restait significativement associée au choix de la molécule ; en cas de cancer métastatique, un patient avait 1,2 fois plus de chance d'être traité par filgrastim. La présence d'une comorbidité pouvant influencer le traitement n'était pas significativement lié au choix de la molécule et le taux de décès n'était pas significativement différent dans les deux groupes de traitement.

En revanche, au vu du résultat du test d'Hosmer et Lemeshow dans le cas du modèle portant sur les conséquences du choix de la stratégie de traitement, il était impossible d'interpréter les résultats de la régression.

On remarque d'ailleurs que si les modèles s'ajustaient mieux à la population ainsi, ils étaient néanmoins moins prédictifs que les modèles précédents (***Tableau 15***).

3.2 Modèle 2 : comparaison entre les initiations par filgrastim référent et par un biosimilaire du filgrastim

La probabilité, ici modélisée, était celle d'être initié par une forme biosimilaire du filgrastim. Les références des variables binaires correspondaient à la valeur « oui », c'est-à-dire « présence de ».

Pour rappel, l'analyse séparée produisait un faible effectif des patients souffrant d'un cancer solide et initié par filgrastim référent (n = 47). Les résultats de ces deux analyses montraient une seule différence entre les deux groupes de patients : il semblerait que les patients traités par filgrastim référent décédaient 2,3 fois plus que les patients traités par biosimilaires. En dehors de ce résultat que nous discuterons plus loin, aucun déterminant n'orientait le choix de la prescription entre les patients traités par biosimilaires et par filgrastim référent. Ce choix n'entraînait aucune différence d'événements intercurrents ou de surveillance entre les deux groupes de traitement, bien que le résultat concernant le changement de molécule en cours de traitement soit à la limite de la significativité.

On remarque ici aussi que si les modèles s'ajustaient mieux à la population ainsi, ils étaient moins prédictifs que les modèles précédents (***Tableau 16***)

***Tableau 15**. Analyse multivariée en deux temps des stratégies d'initiation par G-CSF de formes d'action différentes dans le cas des cancers solides.*

VARIABLES EXPLICATIVES	Odds-ratio ajusté	IC95%	*p-value multivariée*	R^2 ajusté	Aire sous la courbe ROC	Test d'Hosmer et Lemeshow
DÉTERMINANTS						
Métastases*	0,80	[0,686 ; 0,926]	*0,0030*	0,0059	0,5318	0,8509
Comorbidités	0,99	[0,846 ; 1,149]	*0,8539*			
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	1	Infini	*0,9629*			
Décès à 180 jours	1,04	[0,840 ; 1,297]	*0,6999*			
CONSÉQUENCES						
Switch de forme sur 180 jours	1,38	[1,057 ; 1,807]	*0,0181*	0,2337	0,7641	<0,0001
Antibiothérapies sur 180 jours	1,04	[0,888 ; 1,216]	*0,6307*			
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	1,36	[1,316 ; 1,401]	*<0,0001*			
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	0,95	[0,920 ; 0,981]	*0,0018*			

***Tableau 16**. Analyse multivariée en deux temps des stratégies d'initiations par filgrastim sous sa forme de molécule référente et sous ses formes biosimilaires dans le cas des cancers solides.*

VARIABLES EXPLICATIVES	Odds-ratio ajusté	IC95%	*p-value multivariée*	R^2 ajusté	Aire sous la courbe ROC	Test d'Hosmer et Lemeshow
DÉTERMINANTS						
Métastases*	1,15	[0,607 ; 2,188]	*0,6640*	0,0257	0,5998	0,6467
Comorbidités	0,98	[0,522 ; 1,844]	*0,9538*			
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	10,3	[0,875 ; 122,410]	*0,0637*			
Décès à 180 jours	2,30	[1,149 ; 4,606]	*0,0186*			
CONSÉQUENCES						
Switch de forme sur 180 jours	2,20	[0,990 ; 4,901]	*0,0531*	0,0231	0,5898	0,7248
Antibiothérapies sur 180 jours	0,74	[0,409 ; 1,346]	*0,3254*			
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	0,97	[0,907 ; 1,041]	*0,4108*			
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	1,12	[0,967 ; 1,293]	*0,1302*			

4. Éléments de coûts des différentes stratégies de traitement

Le ***Tableau 17*** présente les coûts moyens en vie réelle des médicaments, de soins infirmiers et des actes de biologie par patients inclus dans l'étude. Les patients ayant changé de molécule au cours du traitement ne sont pas exclus et sont rattachés à la forme de la molécule choisie lors de l'initiation du traitement par G-CSF. Tous les actes de soin et de biologie nécessaires à la prise en charge en ville du patient ont été recensés et ne sont donc pas liés spécifiquement au traitement par G-CSF. Les nombres moyens d'actes et le coût des AMI1,5 ont été ajoutés à titre indicatif.

Malgré un surcoût évident des actes de soins infirmiers et des actes de biologie lié à un traitement par forme quotidienne, le traitement par pegfilgrastim reste plus coûteux : en moyenne, pour une cure de 20 jours, une forme quotidienne coûte 1 837,70 € contre 2 136,40 € pour la forme pégylée, soit un surcoût moyen d'un peu moins de 300 € par patient pour un traitement de 20 jours.

Tableau 17*. Tableau factuel des coûts moyens par patient en fonction des stratégies de traitement choisies.*

COÛTS MOYENS PAR PATIENT	**Forme quotidienne**	**Forme retard**
Coût direct du médicament à 20 jours	737,62 €	1349,35 €
*Nombre d'actes de soins infirmiers à 20 jours**	*28,17*	*16,23*
Coût des soins infirmiers à 20 jours	423,44 €	256,11 €
Nombre d'AMI1,5 à 20 jours	*5,59*	*2,54*
Coût des AMI1,5 à 20 jours	60,80 €	25,27 €
*Nombre d'actes de biologie à 20 jours**	*18,5*	*15,19*
Montant moyen des actes de biologie à 20 jours	676,64 €	530,94 €
Coût moyen total de prise en charge sur 20 jours	**1 837,70 €**	**2 136,40 €**

** Tous actes de soin et de biologie confondus nécessaires à la prise en charge en ville du patient et non lié spécifiquement au traitement par G-CSF*

IV. Discussion

1. Synthèse et interprétation des principaux résultats

Dans ce travail, la population était comparable entre les différentes stratégies de traitement en termes d'âge, de sexe et de décès. La répartition des cancers retrouvée correspondait à l'épidémiologie des cancers en France aujourd'hui, avec une prédominance des cancers du sein, du poumon et des affections hématologiques.

L'un des premiers résultats importants de cette étude est la mise en évidence des profils de patients en fonction du type de cancer traité. En effet, la prévalence importante des cancers du sein dans l'étude explique le taux plus important de femmes dans le groupe des cancers solides. De même, la recherche de métastases en cancérologie, ayant pour finalité de savoir si le cancer est systémique avec de potentielles cellules cancéreuses circulantes qui seront à l'origine de récidives, n'est pas systématique dans le cas d'une hémopathie maligne qui est déjà, par définition, un cancer systémique et traité comme tel. Cette différence de pratique explique la sous-représentation des métastases dans le groupe des cancers hématologiques. Le recours plus fréquent aux antibiothérapies dans le cas des hémopathies est également lié à la nature même de la pathologie dont les cibles principales sont précisément les cellules de l'immunité. Concernant les décès (**Annexe 2**), la différence entre les âges moyens au décès des deux types de cancer (solide ou hématologique) s'explique car les hémopathies malignes surviennent plus fréquemment après 60 ans, alors que les cancers solides sont diagnostiqués chez des patients plus jeunes. La survie des deux types de cancer est visiblement différente, mais difficile à comparer car les taux de survie entre les différentes pathologies composant les deux groupes sont également très hétérogènes. Cette hétérogénéité de population entre les deux types de cancer constitue le déterminant principal dans le choix de la molécule de traitement par G-CSF et peut expliquer le mauvais ajustement obtenu lors de la construction des modèles de régression complets, justifiant ainsi les analyses séparées par type de cancer.

Les comorbidités choisies dans cette étude ont été retenues car elles sont identifiées comme facteur pouvant modifier la pharmacologie des molécules de G-CSF. Pourtant, les résultats de cette étude montrent que la présence de ces comorbidités chez un patient n'influence pas le choix de la molécule de traitement. Seule la présence d'une greffe de mœlle osseuse semble orienter le choix, mais cette comorbidité est étroitement liée à la présence d'une hémopathie, c'est donc encore une fois le type de cancer qui semble orienter la prescription au travers de cet antécédent.

Concernant la moyenne des DDJ délivrées par jour et par patient, il est intéressant de constater que, sur la population de l'étude, les durées de traitement en vie réelle sont plus courtes avec le lénograstim et le filgrastim et plus longues avec le pegfilgrastim que recommandé et ce sans différence des taux de mortalité ou du taux d'antibiothérapie à 6 mois dans les deux groupes de traitement. L'allongement des durées de traitement pose la question des prescriptions « anticipées », autrement dit des prescriptions faites en prévision d'une cure ultérieure de chimiothérapie cytotoxique et non-consommées par le patient. Ces prescriptions ne sont pas identifiables dans une base de données de remboursement, où l'on ne dispose que de la date de dispensation du médicament, et non de la date réelle de prise de celui-ci. Néanmoins, ces prescriptions anticipées ne sont pas recommandées à l'heure actuelle, puisque chaque cure de chimiothérapie cytotoxique doit faire l'objet d'une évaluation propre du risque de neutropénie fébrile au moment même de sa réalisation, et donc de l'intérêt d'instaurer le traitement par G-CSF, indépendamment de l'évaluation du risque des autres cures. Le raccourcissement des durées de traitement par filgrastim et lénograstim par rapport aux recommandations dans le cadre des essais cliniques (12 ou 14 jours) s'observe dans d'autres études observationnelles avec des durées moyennes de traitement de 5 à 7 jours (86,89,91). Ce raccourcissement ne semble pas s'accompagner d'une diminution d'efficacité et témoigne probablement d'une évolution des pratiques. Elle pose toutefois une question intéressante : les données des essais cliniques comparant l'efficacité du pegfilgrastim et du filgrastim se sont basées sur des durées de traitement identiques de 11 à 12 jours. Or, l'OMS considère qu'une dose de pegfilgrastim couvre 20 jours de traitement et l'on observe en vie réelle que le raccourcissement des durées de traitement par filgrastim n'entraîne pas d'inefficacité de celui-ci : peut-on alors encore parler d'efficacité équivalente entre les deux molécules ?

Les différents modèles de régression comparant les formes quotidiennes à la forme pégylée mettent en évidence plusieurs résultats.

Premièrement, ils confirment le rôle central du type de cancer, et non de sa gravité, dans le choix de la molécule de traitement. Ainsi une hémopathie maligne sera plus fréquemment traitée par une forme quotidienne alors qu'un cancer solide sera plutôt traité par pegfilgrastim. L'idée communément admise que le pegfilgrastim serait préféré en oncohématologie serait donc remise en cause. La maniabilité du traitement quotidien pouvant être continué en cas de neutropénie persistante ou arrêté dès la sortie de neutropénie pour éviter au mieux les hyperleucocytoses dues à un sur-traitement serait un des arguments en faveur du filgrastim avancé par les hématologues. À l'inverse, dans le cas

des cancers solides, de plus en plus de suivis cliniques entre deux cures de chimiothérapie cytotoxique sont effectués par des médecins généralistes. Une couverture par pegfilgrastim permet alors à l'oncologue de s'assurer de la couverture complète de la neutropénie de son patient quel que soit son suivi ultérieur. Une injection unique est, en outre, plus confortable en terme de qualité de vie pour des patients souvent plus autonomes que dans le cas des hémopathies malignes.

Deuxièmement, les différents modèles de régression montrent que le changement de molécule est 1,38 fois plus fréquent lors d'un traitement initié avec la forme pégylée qu'avec les formes quotidiennes. La première cause de changement d'une thérapeutique est la survenue d'effets indésirables liée à celle-ci. Ici, l'effet indésirable le plus souvent observé, outre les douleurs osseuses habituellement calmées par une prise d'antalgique, est l'hyperleucocytose. Or l'hyperleucocytose est aussi un signe d'hémopathie secondaire, effet indésirable suspecté d'être provoqué par l'administration des G-CSF en raison de leur mécanisme d'action. Face à ce risque, la maniabilité des formes quotidiennes est préférée et le changement vers ces formes est donc plus fréquent.

Enfin, ces résultats nous montrent que la surveillance biologique entre les deux stratégies de traitement est quasiment identique : le même nombre de NFS est réalisé dans les deux groupes. Pourtant, les recommandations préconisent une surveillance rapprochée de la formule leucocytaire en cas de traitement par forme quotidienne. Deux explications sont possibles à ce résultat : soit le cancer nécessite de toute façon une surveillance biologique sur des critères autres que la lignée leucocytaire (fonction rénale, plaquettes, bilan hépatique, …) quel que soit le traitement par G-CSF choisi, ce qui gomme la différence entre les deux stratégies, soit il serait possible que les pratiques de prescription des formes quotidiennes évoluent vers moins de surveillance biologique. Encore une fois, aucune différence d'efficacité (en termes de décès ou d'antibiothérapie) n'est observée entre les deux groupes.

L'utilisation des biosimilaires est bien établie dans la région Pays de la Loire puisqu'elle représentait 77% des initiations de filgrastim et 28% des initiations totales de traitement par G-CSF. Les résultats des régressions multivariées montrent que la population traitée est semblable entre les deux groupes de traitement (filgrastim référent / filgrastim biosimilaire) et que le choix de la molécule n'entraîne pas de conséquences particulières. Ce résultat est en faveur de l'interchangeabilité du filgrastim référent par un filgrastim biosimilaire, ce qui semble d'ailleurs être réalisé en pratique lorsqu'on constate que le coefficient lié au changement de molécule est à la limite de la significativité. Quant à la

différence significative des taux de décès entre les deux groupes, elle peut être due au manque de puissance statistique au vu du faible effectif des cancers solides (n = 47) et de l'intervalle de confiance du coefficient très proche de 1. Cette différence ne s'observe d'ailleurs pas dans les hémopathies malignes, dont les effectifs des deux groupes de traitement sont mieux équilibrés. L'analyse séquentielle des seuls déterminants de la prescription montre un résultat similaire et significatif : les patients traités par filgrastim référent décéderaient 2,3 fois plus que les patients traités par biosimilaires. Si l'hypothèse du faible effectif est plausible pour expliquer une différence fortuite, les profils de patients qui se dégagent de ses résultats semblent nous montrer un certain « manque de confiance » dans la molécule biosimilaire : il semble que les patients dont la pathologie cancéreuse est la plus avancée ont tendance à recevoir plus facilement la molécule référente que le biosimilaire, inconsciemment jugé moins efficace. Cela montre qu'il reste encore de l'information et du travail à faire sur les biosimilaires et leur représentation au sein des formations et des échanges de pratiques avec les prescripteurs.

2. Comparaison avec la littérature

Peu d'études se sont intéressées aux déterminants de la prescription des G-CSF tous cancers confondus et en données de vie réelle. Les déterminants les plus couramment retrouvés dans la littérature sont le type et la gravité du cancer, les pathologies cardiaques, hépatiques et rénales sous-jacentes, le protocole de chimiothérapie utilisé, le mode de prophylaxie (primaire ou secondaire), la spécialité et l'expérience du prescripteur, en plus de l'âge et du sexe des patients (43,87,89,91–93). Ainsi, une étude multicentrique française de 2010, effectuée sur un échantillon représentatif de la population hospitalière, retrouvait le même fort taux d'utilisation du pegfilgrastim (42,2% contre 38,2% pour le lénograstim et 19,6% pour le filgrastim). Ce pegfilgrastim était prescrit plus fréquemment dans les centres de lutte contre le cancer, les cliniques privées et les hôpitaux régionaux hors CHU et pour accompagner une ligne de chimiothérapie cytotoxique adjuvante, alors que les formes quotidiennes de G-CSF étaient préférées dans les cancers métastatiques, en prévention primaire et pour accompagner une ligne de chimiothérapie cytotoxique néo-adjuvante (89).

Cette étude soulignait aussi l'amélioration des pratiques en accord avec les recommandations de l'EORTC depuis 1999, tout en notant deux choses. Tout d'abord, 13% des administrations de G-CSF se faisait encore avant la fin de la cure de chimiothérapie, ce qui est contraire aux recommandations et favorise l'apparition d'une myélotoxicité. Ensuite, les auteurs notaient déjà la diminution de durée des traitements par forme quotidienne, celle-

ci passant de 7,8 jours en moyenne en 1999, à 5,5 jours en moyenne en 2010. C'est un résultat qui se retrouve dans nos données, avec des durées de traitements comprises entre 5 jours pour le lénograstim et 9 jours maximum pour le filgrastim, contre les 11 jours d'équivalence retrouvés dans les essais cliniques comparant les formes quotidiennes à la forme pégylée. Cette diminution des durées de traitement, qui se retrouve en Espagne et aux USA (86,93), doit être confrontée à l'évolution du risque de neutropénie fébrile. Plusieurs études associent le raccourcissement des durées de traitement par filgrastim à une incidence plus élevée des neutropénies fébriles et des hospitalisations pour infection. Néanmoins, ces études se basent, soit sur des bases de données clinico-administratives avec une approximation des événements mesurés (93,94) ; soit se déroulent en milieu contrôlé en incluant des résultats issus des cohortes d'essai clinique (95) et dans lequel il est difficile d'inclure les nombreux facteurs de confusion que constituent les facteurs favorisant les infections (gravité de la pathologie cancéreuse, diabète sous-jacent, risque neutropéniant de la chimiothérapie, mode de prophylaxie, …). Enfin, ces études montrent avant tout que le risque de neutropénie fébrile est principalement lié au délai d'administration du G-CSF après la fin de la chimiothérapie, avec notamment une augmentation du risque lorsque le délai est supérieur à 72h (92) ; ainsi qu'à un raccourcissement de la durée de traitement inférieur à 7 jours (93–95), soit plus court que dans les résultats de notre étude.

Concernant l'évaluation de l'efficience des traitements par G-CSF, la plupart des études publiées sont américaines et penchent en faveur d'une meilleure efficience du pegfilgrastim (96–103). Cependant, ces études font de nombreuses hypothèses issues de résultats d'essais cliniques, à propos notamment de la périodicité des cycles de chimiothérapie, des données d'efficacité voire même des coûts de traitement, et utilisent peu de données en vie réelle. La formulation de ces hypothèses requiert la réalisation d'analyses de sensibilité afin de tester la robustesse des résultats obtenus en modifiant les valeurs fixées des différents paramètres, mais peu d'études présentent ces analyses. De plus, le périmètre des coûts étudiés est souvent restreint aux coûts d'acquisition et d'administration des G-CSF, ainsi qu'aux coûts liés à la survenue de neutropénie fébrile au cours du traitement, ce qui est insuffisant lorsqu'on adopte la perspective du payeur des soins. Si les coûts de productivité peuvent difficilement être évalués, les coûts de surveillance ambulatoire (soins infirmiers et actes de biologie pour surveillance des neutrophiles pour le filgrastim) méritent d'être inclus sur la base de données vie réelle. Il est intéressant de noter aussi que la plupart de ces études avaient obtenu des fonds du laboratoire AMGEN, commercialisant le NEUPOGEN® et le NEULASTA®. En revanche, deux études indépendantes ont des conclusions différentes. La première étude, comparant pegfilgrastim,

lénograstim, filgrastim référent et biosimilaire et incluant tous les types de cancer, conclue en faveur du coût-bénéfice du lénograstim (87). La deuxième, concernant les cancers du sein et comparant filgrastim et pegfilgrastim, est l'une des rares études ayant tenté d'inclure les coûts des soins à domicile. Elle conclue à une meilleure efficience du filgrastim (104). Ces deux études ont été menées respectivement en Allemagne et au Canada, aucune étude semblable n'ayant encore été réalisée à ce jour en France. Nos résultats semblent aller dans ce sens, bien qu'aucune conclusion sur les coûts ne puisse être faite à partir de nos données car la réflexion, ici, a été menée en termes de coût moyen et non en termes de coût marginal, et qu'aucune analyse économique réelle n'a été réalisée.

3. Forces et limites de l'étude

2.1 Choix méthodologiques

Dans le cadre de cette étude sur la prescription des G-CSF, le choix de travailler sur les délivrances de ville était approprié puisque le G-CSF doit être administré dans un délai minimum de 24h après la fin de l'administration de la chimiothérapie cytotoxique, soit le plus souvent après la sortie du patient en cas de chimiothérapie intra-hospitalière. En outre, de plus en plus de chimiothérapies se font maintenant en hospitalisation de jour, voire simplement à domicile sous forme orale. Dans notre échantillon, 1,2% des patients (n = 49) étaient traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase sous forme orale.

De même, les initiations de traitement représentaient 76% de l'exhaustivité des traitements par G-CSF en Pays de la Loire sur la période de l'étude. Travailler en initiation de traitement était donc pertinent et permettait la comparabilité des « cures d'initiation » entre les différentes stratégies de traitement. Les patients ayant plusieurs initiations sur la période de l'étude ne représentaient que 0,5% (n = 20) de l'échantillon restant et ont été exclus pour simplifier l'analyse des résultats, notamment lors de la description de la population. L'exclusion des patients ayant reçu plusieurs molécules à l'initiation se justifiait aussi par leur faible nombre (n = 5) et la difficulté de classement de ces patients dans une stratégie de traitement. En outre, l'initiation d'un traitement par deux molécules G-CSF différentes ne répond à aucune recommandation actuelle.

L'analyse préalable menée sur les données et présentée dans les résultats permet de justifier le choix de la durée d'un « cycle » de traitement par G-CSF à 20 jours. En réalité, cette durée est très variable et dépend grandement du protocole de chimiothérapie cytotoxique utilisé et des résultats de celui-ci. En oncologie, bien que le traitement de

certains cancers soit codifié et réponde à des recommandations de plus en plus précises, il reste une part importante d'hétérogénéité dans les pratiques en matière de protocoles de traitement. La majorité des études menées sur la question ont aussi choisi une durée de cycle de 20 jours, correspondant à la durée préconisée dans la majorité des protocoles formalisés.

Le choix de travailler en ayant recours à la DDJ permet la comparaison internationale des résultats de notre étude. De plus, la DDJ est indépendante du prix et de la taille des boîtes de médicament, donnant le même poids à une journée de traitement quelle que soit la posologie journalière prescrite, ce qui est particulièrement intéressant dans le cas des G-CSF dont la durée de traitement est la principale donnée d'importance de la prescription. Il faut néanmoins garder à l'esprit que les DDJ sont des outils de comparaison et en aucun cas des recommandations de posologie. Elles ne sont pas applicables sur certaines populations spécifiques (enfants, patients obèses, …) et doivent être révisées régulièrement, car les dosages de médicaments évoluent au cours du temps.

2.2. Forces et limites des bases de données médico-administratives

L'utilisation de la base de données médico-administrative de remboursement des prestations de soin de l'Assurance Maladie comporte plusieurs avantages et plusieurs inconvénients.

Tout d'abord, l'utilisation du SNIIR-AM permet d'obtenir la quasi-exhaustivité des patients sur la région. En effet, le SNIIR-AM comporte des données inter-régimes englobant les assurés des trois régimes principaux de couverture obligatoire d'Assurance Maladie française : le régime général des travailleurs salariés, le régime social des indépendants et la mutualité sociale agricole, ce qui représente environ 95% de la population française. De plus, le chaînage dans le temps et dans l'espace des données de remboursement de ville et du PMSI donne la possibilité de recréer les parcours de soin des individus et leur consommation dans le domaine de la santé de manière quasi-exhaustive (en dehors des soins et médicaments non-remboursés), sans données manquantes, ni perdus de vue ou biais de mémoire contrairement à des données déclaratives. De plus, le codage des informations permet une standardisation et une comparaison facilitée des études utilisant cette base. Couplées avec des données recueillies auprès des personnes, le SNIIR-AM peut apporter des solutions satisfaisantes aux principaux problèmes rencontrés dans le suivi des cohortes : traçabilité des sujets au cours du suivi, y compris de très longue durée, acquisition permanente des données d'intérêt, suivi de nombreux problèmes, validation des données de

déclaration, analyse des biais de participation à toutes les étapes (inclusion et suivi), allégement des questionnaires, …

Cependant, la finalité du SNIIR-AM étant de recueillir des données de remboursement à des fins de tarification, les données médicales disponibles sont donc parcellaires et sujettes aux inconvénients du codage. Ainsi, l'utilisation du PMSI comme source d'information sur les pathologies s'avère délicate et ne peut reposer uniquement sur le diagnostic principal. De plus, les données de remboursement ne comportent pas d'information sur la nature des maladies traitées, et excluent par définition l'automédication et les prestations non-présentées au remboursement. Les ALD ont des limites connues : imprécision des diagnostics, absence d'exhaustivité des cas déclarés et risque de double déclaration. Dans de nombreuses situations, il est donc nécessaire de mettre en place des procédures de validation des diagnostics extraits des bases de données : retour au médecin traitant, confrontation avec des questionnaires remplis par les sujets et croisement avec d'autres sources (données de registre, causes de décès…). Néanmoins, le développement d'algorithmes incluant des données d'ALD, de remboursement de médicaments, de diagnostics et d'actes enregistrés dans le SNIIR-AM et le PMSI permet désormais d'identifier des patients avec d'excellentes sensibilité et spécificité.

Dans cette étude, l'absence de données cliniques, telles que le poids, la température ou la formule leucocytaire, ne permet pas l'identification directe des phénomènes de santé, notamment des neutropénies fébriles. C'est pourquoi l'inclusion des patients de l'étude s'est faite sur une donnée de traitement et non sur une donnée clinique. Les événements de santé sont ainsi estimés de manière indirecte, et donc imprécise, au travers de la consommation e différents soins : les épisodes d''infection par la consommation d'antibiotique, la survenue d'événements indésirables liés au traitement par le changement de molécules et la surveillance par le nombre de NFS réalisées dans les 6 mois. Ces estimations sont indirectes et donc imprécises et peuvent en réalité ne pas être liées au traitement par G-CSF. Cependant, l'imprécision de la mesure se retrouve sur la totalité de la population incluse et donc dans les différents groupes comparés.

Autre donnée absente du SNIIR-AM, les médicaments administrés lors des séjours hospitaliers ne peuvent être détaillés. En effet, les données du PMSI sont disponibles sous la forme des Groupes Homogènes de Séjours (GHS), dans lesquels les séjours hospitaliers sont résumés et regroupés par diagnostics, actes et thérapeutiques auxquels sont apposés des tarifs. Dans ces GHS, les médicaments usuels du séjour, dont les chimiothérapies cytotoxiques, ne sont pas détaillés. Il est donc impossible de récupérer les protocoles de

chimiothérapies cytotoxiques utilisés à partir du SNIIR-AM et d'évaluer l'adéquation du traitement par G-CSF en fonction du protocole utilisé selon les recommandations de l'ASCO ou de l'EORTC, ni même d'identifier les situations de prophylaxie primaire ou secondaire, ce qui manque dans ce travail.

Enfin, les données de l'étude sont traitées en date de délivrance, soit la date enregistrée lors de l'achat du médicament à la pharmacie. Cette date est donc différente de la date d'administration du médicament, à savoir la date de prise effective du traitement par le patient et pose la question de l'observance thérapeutique et des prescriptions anticipées. Dans cette étude, il a été considéré que tout G-CSF acheté est consommé en totalité dans les jours suivants, or il est établi que l'observance thérapeutique n'est jamais de 100%. Elle dépend principalement de l'expression sémiologique de la maladie, de la nature préventive ou curative et de la complexité et de la durée du traitement (l'observance est meilleure si l'administration est unique et non-répétée dans le temps), et de multiples autres facteurs environnementaux émotionnels, comportementaux, sociaux et relationnels (105). Si les traitements du cancer sont parmi ceux bénéficiant de la plus grande observance du fait de la gravité de la maladie, elle n'est néanmoins jamais maximale telle que considérée dans cette étude. De plus, si des prescriptions anticipées ont été faites sur la période, elles ne peuvent pas être identifiées car les médicaments font partie de la même délivrance. Ces prescriptions anticipées ont pu entraîner une surestimation des doses de G-CSF, ce qui peut expliquer les durées de traitement supérieures à 20 jours pour le pegfilgrastim. Néanmoins, l'anticipation des prescriptions n'est pas recommandée en pratique.

2.3. Critique de la méthode d'analyse

Une autre caractéristique de l'utilisation des bases de données est l'obtention de grands effectifs, ce qui permet de s'affranchir du calcul de nombre de sujets nécessaire et d'augmenter le nombre de variables testées. Néanmoins, les statistiques classiques produisant des p-values sont très influencées par la valeur des effectifs. Ainsi, un nombre faible de sujets ne permettra pas de mettre en évidence des différences significatives entre les groupes comparés, alors qu'à l'inverse, un trop grand effectif permettra de mettre en évidence la moindre petite différence statistique entre les groupes comparés, même si celle-ci n'est finalement pas cliniquement pertinente. Dès lors, les méthodes d'analyses classiques sont-elles véritablement adaptées aux analyses s'appuyant sur de grandes bases de données, dans l'ère actuelle du « *Big Data* » ? (106–108)

La modélisation choisie ici pour représenter les données de l'étude est la régression logistique par modèle logit. Malheureusement, les régressions réalisées s'ajustent difficilement à la population incluse. Plusieurs explications sont possibles face à ce défaut d'ajustement.

Premièrement, les variables choisies peuvent ne pas entièrement expliquer la stratégie de traitement. Il pourrait notamment manquer des variables d'ordre clinique non présentes dans le SNIIR-AM, tels que les protocoles de chimiothérapie cytotoxique ou les résultats biologiques des formules leucocytaires réalisées. L'estimation indirecte de certains phénomènes peut aussi constituer une erreur de mesure empêchant le bon ajustement du modèle. De plus, l'utilisation des antécédents de greffe de mœlle osseuse en tant que variable explicative propre a probablement créé une colinéarité avec le type de cancer, puisque la greffe de mœlle osseuse est un traitement des hémopathies malignes. La colinéarité des variables explicatives conduit à un modèle biaisé et non-convergent.

Deuxièmement, lorsqu'un modèle s'ajuste mal à la population, la question du mode d'intégration des variables continues se pose. Dans cette étude, les variables « Nombre moyen d'actes infirmiers » et « Nombre moyen de NFS » ont été intégrées sous forme continue aux différents modèles. La transformation, et notamment la discrétisation de ces variables, aurait peut-être permis aux modèles de mieux s'adapter à la population. De même, les données manquantes dans ce travail étant minimes (6% de l'échantillon), elles ont été supprimées lors de l'analyse, alors que leur imputation aurait pu hypothétiquement donner de meilleurs résultats en termes d'ajustement des modèles.

Enfin, la distribution logistique choisie dans ce travail n'est peut-être pas la plus adaptée aux données étudiées. L'intégration de logarithmes ou de carrés sur certaines variables explicatives aurait probablement permis de mieux ajuster les régressions. Un autre moyen de résoudre ce défaut pourrait passer par l'utilisation d'autres distributions que logistiques, telle que la distribution exponentielle dans le cas de la réalisation d'un modèle linéaire généralisé, par exemple.

V. Conclusion et perspectives

Cette étude montre qu'en Pays de la Loire, le choix de la molécule lors de l'initiation d'un traitement par G-CSF dans le cadre de la prévention des neutropénies induites est largement guidé par le type de cancer : les formes quotidiennes sont préférées par les hématologues pour leur maniabilité, alors que la forme pégylée est plus largement utilisée dans le cas des cancers solides, pour sa facilité de traitement et de suivi. Néanmoins, jusqu'à 14% de switches sont observés après l'initiation d'un traitement par pegfilgrastim alors que les molécules sont équivalentes en termes d'efficacité, et désormais en termes de surveillance au vu de l'éclairage apporté par l'étude. Ce changement de molécule fait peser un poids financier non négligeable à l'Assurance Maladie puisque, malgré les coûts de soins supplémentaires des formes quotidiennes, le coût moyen de traitement reste plus élevé pour la forme pégylée.

Le taux de pénétration des biosimilaires du filgrastim est bon en Pays de la Loire puisque 77% des initiations par filgrastim sont réalisées par un biosimilaire. Les résultats de l'étude ont permis de mettre en évidence que les populations traitées par filgrastim référent ou biosimilaire ne présentent aucune caractéristique particulière, ni d'événement indésirable lié au traitement. Il reste donc une marge de progression dans l'utilisation des biosimilaires qui permettrait de diminuer davantage le coût de traitement par la généralisation de ceux-ci, en autorisant par exemple le changement de molécule entre deux traitements, non recommandé à l'heure actuelle. La question de la substitution des molécules par les pharmaciens, à l'instar des médicaments génériques, peut aussi se poser. Enfin, l'arrivée du biosimilaire du pegfilgrastim sur le marché français devrait aussi contribuer à diminuer ces coûts, mais doit être accompagnée par des informations claires sur les possibilités et les coûts des différentes stratégies de traitement.

Les résultats de ce travail vont permettre d'ajuster les actions de la DRSM Pays de la Loire auprès des oncologues prescripteurs de G-CSF. Au niveau national, une réflexion sur le sujet a débuté en septembre 2016 au sein d'un groupe de travail de la CNAMTS pour laquelle cette thèse pourra servir de base. Néanmoins, les résultats de cette étude sont préliminaires et mériteraient donc d'être confirmés et complétés par d'autres études, tel qu'un suivi prospectif d'une cohorte constituée d'un échantillon représentatif de l'épidémiologie des cancers en France, ce qui permettrait le recueil des variables cliniques ayant manqué à ce travail, notamment les protocoles de chimiothérapie utilisés ou encore la survenue directe de neutropénie fébrile.

Annexes

Annexe 1. Liste des différents codes CIM-10 (codes à trois caractères) et CCAM utilisés dans l'étude

Codes	Libellés
	CANCERS INCLUS
C00-C14	Tumeurs malignes, lèvre, cavité buccale et pharynx
C15-C26	Tumeurs malignes, organes digestifs
C30-C39	Tumeurs malignes, organes respiratoires et intra-thoraciques
C40-C41	Tumeurs malignes, os et cartilage articulaire
C42-C44	Tumeurs malignes, peau
C45-C49	Tissu mésothélial et tissus mous
C50-C58	Tumeurs malignes, seins, organes génitaux de la femme
C60-C63	Tumeurs malignes, organes génitaux masculins
C64-C68	Tumeurs malignes, voies urinaires
C69-C72	Tumeurs malignes, œil, cerveau et autres parties du système nerveux central
C73-C75	Thyroïde et autres glandes endocrines
C76-C80	Tumeurs malignes de sièges mal définis, secondaires et non précisés
C81-C96	Tumeurs malignes primitives ou présumées primitives, des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et apparentés
C97	Tumeurs malignes de sièges multiples indépendants (primitifs)
D37-D48	Tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue
	COMORBIDITÉS RETENUES
Maladies cardiovasculaires	
I500	Insuffisance cardiaque congestive
I501	Insuffisance ventriculaire gauche
I509	Insuffisance cardiaque, sans précision
Q209	Malformation congénitale des cavités et des orifices cardiaques, sans précision
Z941	Présence de greffe du cœur
Z943	Présence de greffe de cœur et poumon
Z952	Présence de prothèse d'une valvule cardiaque
Z953	Présence d'une valvule cardiaque xénogénique
Z954	Présence d'une autre valvule cardiaque de remplacement
Z958	Présence d'autres implants et greffes cardiaques et vasculaires
Z959	Présence d'implants et de greffes cardiaques et vasculaires, sans précision
E10-E14	Diabète sucré
E66	Obésité

Insuffisance rénale	
N170	Insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire
N171	Insuffisance rénale aiguë avec nécrose corticale aiguë
N178	Autres insuffisances rénales aiguës
N179	Insuffisance rénale aiguë, sans précision
N181	Maladie rénale chronique, stade 1
N182	Maladie rénale chronique, stade 2
N183	Maladie rénale chronique, stade 3
N184	Maladie rénale chronique, stade 4
N185	Maladie rénale chronique, stade 5
N189	Maladie rénale chronique, sans précision
N19	Défaillance du rein, sans précision
Z490	Soins préparatoires en vue d'une dialyse
Z491	Dialyse extracorporelle
Z492	Autres dialyses
Z905	Absence acquise de rein
Z940	Présence de greffe de rein
Z992	Dépendance envers une dialyse rénale
Infection par le VIH	
B20-B24	Maladies dues au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Z21	Infection asymptomatique par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Antécédent de greffe de mœlle osseuse (codes CCAM)	
FELF 009	Injection intraveineuse d'un produit de thérapie cellulaire pour allogreffe
FELF 010	Injection intraveineuse d'un produit de thérapie cellulaire pour autogreffe

Annexe 2. Description des décès

La mortalité globale à 20 jours et à 6 mois était respectivement de 1,3% et 10,1%. Une analyse des décès montrait que la stratégie de traitement choisie à l'initiation n'influençait pas la mortalité, de même que la présence d'une greffe de mœlle osseuse ou le switch de molécule entre forme quotidienne et forme d'action prolongée. En revanche, d'autres facteurs semblaient liés au décès. Les patients décédés étaient plus fréquemment de sexe masculin. Ils avaient une initiation de traitement plus tardive, chez des patients présentant plutôt des cancers solides métastatiques et comorbidités associées, avec un nombre de délivrances antérieures plus grand et une prise en charge hospitalière plus fréquente. La présence d'une antibiothérapie et donc à fortiori d'une infection chez les patients sous G-CSF ne paraissaient pas non plus constituer un facteur de mortalité (***Tableau 1***).

Tableau 1*. Description des décès à 20 et 180 jours.*

STRATIFICATION DES DÉCÈS	Décès a 20 jours	Décès a 180 jours	Vivants	*p-value***
Effectifs (%)	53 (1,3%)	411 (10,1%)	3 620	
Sexe masculin	67,92%	61,31%	43,51%	*<0,0001*
Âge moyen à l'initiation (ET)	65 (11)	66 (11)	62 (13)	*<0,0001*
Âge moyen au décès (ET)	66 (11)	67 (11)	66 (11)	*0,3325*
Stratégie de traitement (% de formes retard)	43,4%	44,0%	43,1%	*0,9308*
Type de cancer (% cancers solides)	92,5%	80,8%	74,4%	*0,0023*
Cancers métastatiques*	64,2%	59,4%	44,7%	*<0,0001*
Comorbidités	43,4%	46,5%	35,7%	*<0,0001*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	0,0%	2,9%	3,8%	*0,2300*
Délivrance antérieure de G-CSF	15,1%	17,3%	10,8%	*0,0003*
Nombre moyen de délivrances antérieures (ET)	1,1 (3)	0,9 (2,5)	0,5 (1,7)	*<0,0001*
Switch de molécules après initiation	1,9%	4,4%	12,4%	*<0,0001*
Séances de chimiothérapies intra-hospitalières	24,5%	64,7%	53,6%	*<0,0001*
Antibiothérapies	15,1%	52,6%	65,7%	*<0,0001*
Soins infirmiers sur 20 jours	71,7%	92,9%	94,3%	*0,0012*
Nombre moyen d'actes infirmiers sur 20 jours	11,2 (14,4)	28,7 (40,2)	22,5 (33,8)	*0,0142*
Réalisation d'AMI 1,5 sur 20 jours	62,3%	84,2%	87,2%	*0,0011*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	1,8 (2,2)	4,6 (4,9)	4,3 (4,1)	*0,8309*
Réalisation de NFS sur 20 jours	50,9%	90,3%	90,8%	*0,0006*
Nombre moyen de NFS réalisées sur 20 jours	2,2 (3,7)	4,4 (3,1)	4,0 (3,1)	*0,0866*
Nombre moyen d'actes de biologie sur 20 jours	10,9 (22,4)	19,1 (14,7)	16,9 (14,1)	*0,3885*

** Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

*** L'analyse univariée compare l'ensemble des décès et les vivants*

Le taux de mortalité globale au 01 août 2016, avec une période de recul de 25 mois était de 31,5% (n = 1 286). Les résultats du modèle de Cox confirment l'influence de l'âge, du sexe, du type de cancer, de la présence de métastases et de comorbidités sur la mortalité globale des patients cancéreux traités par G-CSF (***Tableau 2 et Figure 1***).

Tableau 2*. Résultats des coefficients de la régression de Cox concernant la mortalité globale des patients cancéreux traités par G-CSF en Pays de la Loire sur un recul total de 25 mois.*

VARIABLES	**Rapport de risque**	**Intervalle de confiance a 95%**	*p-value*
Âge à l'initiation	1,02	[1,015 ; 1,025]	*<0,0001*
Sexe (réf. = sexe masculin)	0,52	[0,466 ; 0,585]	*<0,0001*
Type de cancer (réf. = cancers solides)	1,56	[1,316 ; 1,852]	*<0,0001*
Présence de métastases	1,77	[1,556 ; 2,015]	*<0,0001*
Présence de comorbidités	1,37	[1,225 ; 1,533]	*<0,0001*
Présence de délivrances antérieures	1,78	[1,543 ; 2,045]	*<0,0001*

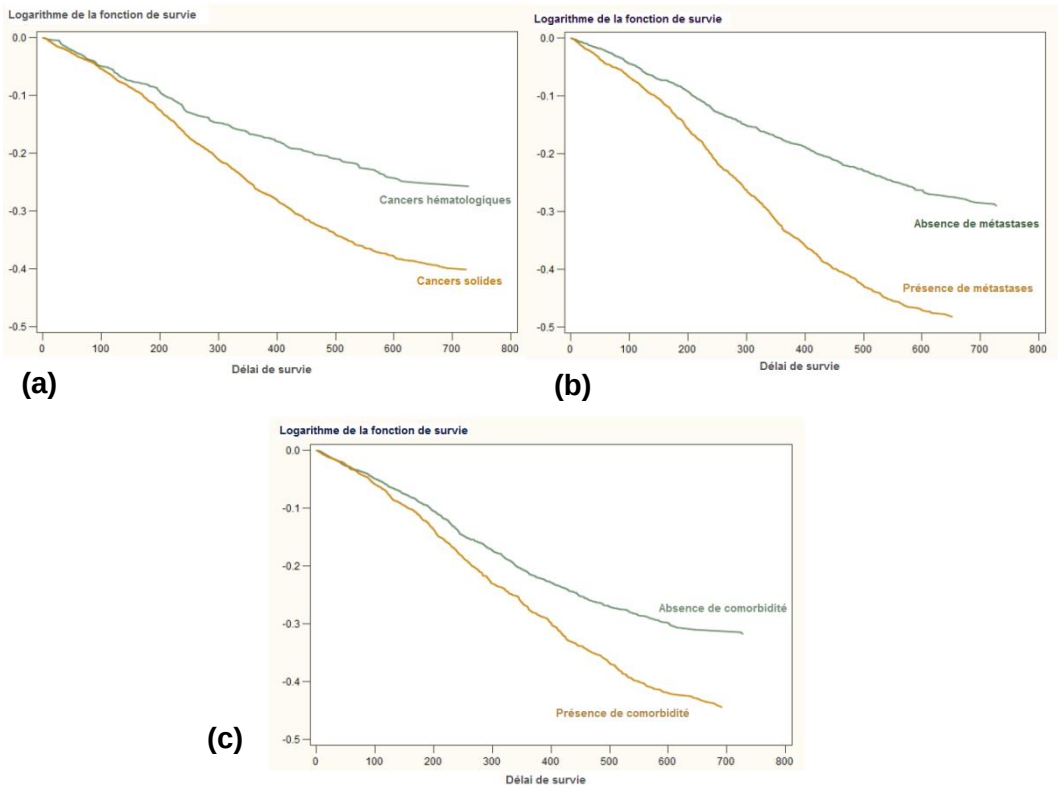


Figure 1*. Modélisation de la fonction de survie des patients cancéreux traités par G-CSF en Pays de la Loire sur un recul total de 25 mois en fonction :*

- ***(a)*** *du type de cancer*
- ***(b)*** *de la présence de métastases*
- ***(c)*** *de la présence de comorbidités associées au cancer*

Annexe 3. Description des switches

469 (11,5%) switches entre molécules de formes d'action différentes étaient réalisés sur 6 mois de traitement. Ces changements survenaient plus fréquemment pour des cancers hématologiques. L'initiation du traitement par une forme d'action prolongée semblait exposer le patient à une fréquence plus élevée de switch. La présence d'une comorbidité n'influençait par le changement de molécule (***Tableau 1.a***).

Dans la sous-population des patients initiés par filgrastim, les switches entre molécule référente et ses biosimilaires étaient moins fréquents (6,2%), mais survenaient chez le même profil de patient présentant des cancers hématologiques moins métastatiques. L'initiation par la molécule référente ou un biosimilaire n'influençait pas le risque de switch dans la suite du traitement (***Tableau 1.b***). Les deux types de switches s'accompagnaient plus fréquemment d'une antibiothérapie au cours des 6 mois de suivi.

Tableau 1*. Caractérisation des switches de molécules lors des traitements par G-CSF sur une période de 180 jours*

(a) *Switches entre molécules de forme d'action différentes (n = 4 084)*

SWITCHES SUR 180 JOURS	**Aucun**	**Forme quotidienne vers Forme retard**	**Forme retard vers Forme quotidienne**	*p-value***
Effectifs (%)	3 615 (88,5%)	224 (5,5%)	245 (6%)	
Sexe masculin	46,3%	38,4%	42,8%	*0,0238*
Âge moyen (ET)	63 (13)	61 (15)	59 (14)	*0,0002*
Décès sur 180 jours	12,3%	3,6%	4,5%	*<0,0001*
Type de cancer (% cancers solides)	77,1%	58,9%	63,7%	*<0,0001*
Cancers métastatiques*	47,5%	40,0%	38,7%	*0,0015*
Comorbidités associées	36,7%	37,6%	39,3%	*0,4658*
Antibiothérapies sur 180 jours	62,2%	77,6%	73,2%	*<0,0001*
Soins infirmiers sur 20 jours	93,8%	96,4%	93,1%	*0,4609*
Nombre moyen d'actes infirmiers sur 20 jours (ET)	23,6 (35,4)	24,5 (27,3)	13,4 (20,5)	*0,0039*
Présence d'AMI 1,5 sur 20 jours	86,3%	91,1%	85,3%	*0,3032*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours (ET)	4,3 (4,2)	5,8 (4,2)	2,9 (3,2)	*0,8815*
Réalisation de NFS sur 20 jours	89,8%	95,5%	91,4%	*0,0143*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours (ET)	3,9 (3,0)	5,1 (3,7)	4,4 (3,7)	*<0,0001*
Nombre moyen d'actes de biologie sur 20 jours (ET)	16,7 (14,0)	21,4 (16,2)	18,2 (16,4)	*<0,0001*

(b) *Switches entres les formes référente et biosimilaires lors d'une initiation par filgrastim (n = 1 492)*

SWITCHES SUR 180 JOURS	Aucun	Molécule référente vers biosimilaire	Biosimilaire vers molécule référente	*p-value***
Effectifs (%)	1 400 (93,8%)	41 (2,7%)	51 (3,4%)	
Sexe masculin	45,9%	61,0%	52,9%	*0,0485*
Âge moyen (ET)	63 (15)	64 (15)	58 (16)	*0,1247*
Décès sur 180 jours	12,3%	7,3%	5,9%	*0,0985*
Type de cancer (% cancers solides)	63,1%	39,0%	37,3%	*<0,0001*
Cancers métastatiques*	41,0%	35,0%	22,5%	*0,0165*
Comorbidités associées	40,1%	43,9%	43,1%	*0,5276*
Antibiothérapies sur 180 jours	67,6%	73,2%	88,2%	*0,0055*
Soins infirmiers sur 20 jours	93,4%	97,6%	94,1%	*0,3871*
Nombre moyen d'actes infirmiers sur 20 jours (ET)	27,1 (34,8)	40,7 (50,2)	27,5 (27,5)	*0,1045*
Présence d'AMI 1,5 sur 20 jours	87,6%	87,8%	90,2%	*0,6596*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours (ET)	5,6 (4,4)	5,6 (3,7)	6,7 (4,8)	*0,2548*
Réalisation de NFS sur 20 jours	91,6%	92,7%	94,1%	*0,5352*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours (ET)	4,3 (3,0)	5,9 (4,1)	6,3 (5,2)	*<0,0001*
Nombre moyen d'actes de biologie sur 20 jours (ET)	17,8 (13,0)	25,3 (21,2)	26,9 (39,7)	*<0,0001*

* *Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée.*

** *Les analyses comparent la présence ou l'absence de switch dans le parcours du patient, les différentes formes de switches sont donc agrégées.*

Annexe 4. Description des antibiothérapies.

Sur la période des 20 jours d'initiation, 31,5% des patients avaient reçu une antibiothérapie, dont 35% correspondaient au protocole pour traiter une neutropénie fébrile. Les patients recevant une antibiothérapie dans les 20 jours présentaient plutôt des cancers hématologiques et étaient exposés plus fréquemment à un switch de G-CSF. La présence d'une greffe de mœlle osseuse ainsi que des autres comorbidités d'intérêt constituait un facteur de risque de recevoir une antibiothérapie au cours du traitement. Les patients traités par un protocole pour neutropénie fébrile présentaient le même profil d'initiation de traitement par G-CSF que les patients ne recevant aucune antibiothérapie (46% de forme retard chez les patients sous antibiothérapie versus 44% chez les patients sans antibiothérapie) (***Tableau 1***).

Sur la période des 6 mois de suivi, 63,7% (n = 2 601) des patients recevaient une antibiothérapie durant leur traitement, avec confirmation des caractéristiques précédentes.

Tableau 1. *Description des différents protocoles d'antibiothérapie retrouvés sur 20 jours.*

ANTIBIOTHÉRAPIES SUR 20 JOURS	Aucune	Protocole neutropénie fébrile	Autres antibiothérapies	*p-value***
Effectifs (%)	2 797 (68,5%)	456 (11,2%)	831 (20,3%)	
Âge moyen (ET)	62 (13)	62 (15)	62 (13)	*0,2730*
Sexe masculin	43,1%	54,0%	49,7%	*<0,0001*
Décès à 20 jours	45 (1,6%)	3 (0,7%)	5 (0,6%)	*0,0348*
Stratégie de traitement (% de formes retard)	44,3%	45,6%	37,9%	*0,0267*
Type de cancer (% cancers solides)	87,7%	54,6%	44,9%	*<0,0001*
Cancers métastatiques*	54,5%	28,5%	29,0%	*<0,0001*
Comorbidités associées	35,1%	37,5%	42,2%	*0,0009*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	1,8%	4,4%	9,9%	*<0,0001*
Délivrance antérieure de G-CSF	11,4%	7,5%	14,0%	*0,8160*
Switch de molécules après initiation	1,3%	4,0%	2,9%	*<0,0001*
Séances de chimiothérapies intra-hospitalières	39,3%	36,2%	31,3%	*0,0001*
Soins infirmiers sur 20 jours	93,6%	94,7%	94,3%	*0,2931*
Nombre moyen d'actes infirmiers sur 20 jours	21,9 (32,2)	25,1 (40,4)	25,5 (37,7)	*0,0026*
Présence d'AMI 1,5 sur 20 jours	86,3%	86,6%	87,1%	*0,5995*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	4,1 (4,1)	4,3 (4,2)	4,7 (4,3)	*0,0018*
Réalisation de NFS sur 20 jours	88,7%	93,9%	93,5%	*<0,0001*
Nombre moyen de NFS sur 20 jours	3,5 (2,7)	5,3 (3,6)	5,1 (3,6)	*<0,0001*
Nombre moyen d'actes de biologie sur 20 jours	15,3 (12,3)	21,8 (16,1)	20,3 (18,1)	*<0,0001*

* *Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

** *Les analyses comparent la présence ou l'absence d'une antibiothérapie dans le parcours du patient, les différentes antibiothérapies sont donc agrégées.*

Annexe 5. Consommation de soins

a. Soins infirmiers

Sur les 20 jours suivant l'initiation, 94% des patients avaient recours à des soins infirmiers à domicile. Le nombre moyen d'actes infirmiers réalisés par patient était de 24 actes + / - 35 actes sur 20 jours, soit en moyenne 1,2 actes par jour. Pour 15% d'entre eux, l'infirmière se déplaçait à domicile, avec une moyenne de 6km +/- 33km en supplément du forfait kilométrique de base. Une majoration pour acte unique ou pour coordination du parcours de soin était facturée pour 19% des patients.

Le recours aux soins infirmiers à domicile n'était pas fonction de l'âge, de la nature ou de la gravité de la pathologie cancéreuse, de la stratégie de traitement par G-CSF ou des comorbidités du patient. En revanche, la prise en charge hospitalière du patient semblait favoriser cette pratique (***Tableau 1***).

Tableau 1*. Description des patients recevant des soins infirmiers à domicile au cours de leur cycle d'initiation de traitement par G-CSF.*

SOINS INFIRMIERS SUR 20 JOURS	**Aucun soin**	**Au moins un acte de soin**	**Au moins un AMI 1,5**	*p-value***
Effectifs (%)	249 (6,1%)	3835 (93,9%)	3534 (86,5%)	
Âge moyen (ET)	62 (14)	62 (13)	62 (13)	*0,9604*
Sexe masculin	43,0%	45,8%	54,5	*0,3871*
Décès à 20 jours	15 (6,0%)	38 (1%)	33 (0,9%)	*<0,0001*
Stratégie de traitement (% de formes retard)	45,0%	43,1%	42,2%	*0,5515*
Type de cancer (% cancers solides)	69,9%	75,7%	75,6%	*0,1150*
Cancers métastatiques*	40,7%	46,9%	46,8%	*0,0652*
Comorbidités associées	35,7%	36,9%	36,3%	*0,7084*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	3,6%	3,7%	3,7%	*0,9430*
Délivrance antérieure de G-CSF	10,8%	11,5%	11,7%	*0,7436*
Séances de chimiothérapies intra-hospitalières	27,7%	38,0%	38,0%	*0,0012*
Antibiothérapies sur 20 jours	28,5%	31,7%	31,7%	*0,2931*
Antibiothérapies sur 180 jours	57,4%	64,1%	64,1%	*0,0341*
Réalisation de NFS sur 20 jours	63,9%	91,9%	93,1%	*<0,0001*
Nombre moyen de NFS réalisées sur 20 jours	2,6 (2,8)	4,1 (3,1)	4,2 (3,1)	*<0,0001*
Nombre moyen d'actes de biologie réalisés sur 20 jours	10,9 (12,8)	17,5 (14,3)	17,8 (17,3)	*<0,0001*

* *Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

** *Les analyses comparent la présence ou l'absence de soins infirmiers dans le parcours du patient.*

b. Actes de biologie

Plus de 90% des patients réalisaient un examen biologique dans la période des 20 jours suivant l'initiation du traitement par G-CSF, dont au moins une NFS. En moyenne, ces patients bénéficiaient de 17 actes de biologie dans les 20 jours, dont 4 NFS. Ce nombre moyen de NFS variait de 3,5 pour le pegfilgrastim, de 3 à 4 pour les biosimilaires du filgrastim, à 4 pour le lénograstim et jusqu'à 5 pour le filgrastim référent.

Le profil des patients bénéficiant d'une surveillance biologique ne dépendait pas de leur âge, de leurs comorbidités ou de l'ancienneté du traitement. En revanche, le sexe masculin, un cancer hématologique, le traitement par forme quotidienne et la prise en charge hospitalière semblaient être plus en faveur d'une surveillance biologique. De manière logique, la réalisation de NFS était significativement liée à un plus grand nombre d'antibiothérapies et de soins à domicile (***Tableau 2***).

Tableau 2*. Description des patients ayant bénéficié d'au moins une NFS sur les 20 jours d'initiation.*

ACTES DE BIOLOGIE	**Aucun**	**Au moins une NFS**	*p-value*
Effectifs (%)	399 (9,8%)	3 685 (90,2%)	
Âge moyen (ET)	62 (13)	62 (13)	*0,5307*
Sexe masculin	63,2%	53,4%	*0,0002*
Décès à 20 jours	26 (6,5%)	27 (0,7%)	*<0,0001*
Stratégie de traitement (% de formes retard)	48,9%	42,6%	*0,0155*
Type de cancer (% cancers solides)	82,7%	74,5%	*0,0013*
Cancers métastatiques*	51,6%	46,0%	*0,0392*
Comorbidités associées	34,3%	37,1%	*0,2729*
Présence d'une greffe de mœlle osseuse	5,0%	3,6%	*0,1427*
Délivrance antérieure de G-CSF	13,5%	11,3%	*0,1763*
Séances de chimiothérapies intra-hospitalières	30,6%	38,1%	*0,0033*
Antibiothérapies sur 20 jours	20,6%	32,7%	*<0,0001*
Soins infirmiers sur 20 jours	77,4%	95,7%	*<0,0001*
Nombre moyen d'actes infirmiers réalisés sur 20 jours	11,4 (22,8)	24,3 (35,2)	*<0,0001*
Présence d'AMI 1,5 sur 20 jours	61,4%	89,3%	*<0,0001*
Nombre moyen d'AMI 1,5 sur 20 jours	1,9 (2,7)	4,5 (4,2)	*<0,0001*

* *Valeurs manquantes n = 295. Lorsque le diagnostic de cancer est retrouvé sur une ALD, la notion de métastase n'est pas renseignée*

Bibliographie

1. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. St-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2015.

2. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 - Hémopathies malignes. St-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2016.

3. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides. St-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2016.

4. République française. Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout en France. 2014.

5. Institut National du Cancer. Situation de la chimiothérapie des cancers, état des lieux et des connaissances. 2015.

6. Aapro M, Bohlius J, Cameron D, Dal Lago L, Donnelly J, Kearney N, 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 Oxf Engl 1990. 2011;47(1):8‑32.

7. Smith T, Bohlke K, Lyman G, Carson K, Crawford J, Cross S, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015;33(28):3199‑212.

8. Nicola N, Begley C, Metcalf D. Identification of the human analogue of a regulator that induces differentiation in murine leukaemic cells. Nature. 1985;314(6012):625‑8.

9. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O, et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. Nature. 1986;319(6052):415‑8.

10. Kanda N, Fukushige S, Murotsu T, Yoshida MC, Tsuchiya M, Asano S, et al. Human gene coding for granulocyte-colony stimulating factor is assigned to the q21-q22 region of chromosome 17. Somat Cell Mol Genet. 1987;13(6):679‑84.

11. Nicola N, Peterson L. Identification of distinct receptors for two hemopoietic growth factors (granulocyte colony-stimulating factor and multipotential colony-stimulating factor) by chemical cross-linking. J Biol Chem. 1986;261(26):12384‑9.

12. Nicola N, Vadas M, Lopez A. Down-modulation of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on human neutrophils by granulocyte-activating agents. J Cell Physiol. 1986;128(3):501‑9.

13. Begley C, Lopez A, Nicola N, Warren D, Vadas M, Sanderson C, et al. Purified colony-stimulating factors enhance the survival of human neutrophils and eosinophils in vitro: a rapid and sensitive microassay for colony-stimulating factors. Blood. 1986;68(1):162‑6.

14. Sonoda Y, Yashige H, Fujii H, Tsuda S, Maekawa T, Misawa S, et al. Bilineage response in refractory aplastic anemia patients following long-term administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Eur J Haematol. 1992;48(1):41‑8.

15. Richards M, Liu F, Iwasaki H, Akashi K, Link D. Pivotal role of granulocyte colony-stimulating factor in the development of progenitors in the common myeloid pathway. Blood. 2003;102(10):3562‑8.

16. Soiffer R. Biologic Principles of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Oncology. New York: Springer; 2006. p. 91‑105.

17. Ohki Y, Heissig B, Sato Y, Akiyama H, Zhu Z, Hicklin D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2005;19(14):2005‑7.

18. Schneider A, Krüger C, Steigleder T, Weber D, Pitzer C, Laage R, et al. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. J Clin Invest. 2005;115(8):2083‑98.

19. Lee S, Chu K, Jung K, Ko S, Kim E, Sinn D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances angiogenesis after focal cerebral ischemia. Brain Res. 2005;1058(1–2):120‑8.

20. Harada M, Qin Y, Takano H, Minamino T, Zou Y, Toko H, et al. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. Nat Med. 2005;11(3):305‑11.

21. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1991;325(3):164‑70.

22. Brugger W, Bacon P, Lawrinson S, Romieu G. Neutrophil recovery in elderly breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline-containing chemotherapy with pegfilgrastim support. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;72(3):265‑9.

23. Scholz M, Schirm S, Wetzler M, Engel C, Loeffler M. Pharmacokinetic and -dynamic modelling of G-CSF derivatives in humans. Theor Biol Med Model. 2012;9:32.

24. Association Francophone des soins Oncologiques de Support. Prophylaxie de la neutropenie fébrile (NF). Paris: AFSOS; 2014.

25. Kuritzkes D. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Infect Dis. 2000;30(2):256‑70.

26. Pitrak D, Tsai H, Mullane K, Sutton S, Stevens P. Accelerated neutrophil apoptosis in the acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Invest. 1996;98(12):2714‑9.

27. Elbim C, Prevot M, Bouscarat F, Franzini E, Chollet-Martin S, Hakim J, et al. Polymorphonuclear neutrophils from human immunodeficiency virus- infected patients

show enhanced activation, diminished fMLP-induced L- selectin shedding, and an impaired oxidative burst after cytokine priming. Blood. 1994;84(8):2759‑66.

28. Ellis M, Gupta S, Galant S, Hakim S, Vandeven C, Toy C, et al. Impaired neutrophil function in patients with AIDS or AIDS-related complex: a comprehensive evaluation. J Infect Dis. 1988;158(6):1268‑76.

29. Dubreuil-Lemaire M, Gori A, Vittecoq D, Panelatti G, Tharaux F, Palisses R, et al. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. Eur J Haematol. 2000;65(5):337‑43.

30. Pitrak D. Filgrastim treatment of HIV-infected patients improves neutrophil function. AIDS. 1999;13 Suppl 2:S25-30.

31. Mitsuyasu R. Prevention of bacterial infections in patients with advanced HIV infection. AIDS. 1999;13 Suppl 2:S19-23.

32. Kuritzkes D. Clinical experience with Filgrastim in AIDS. J Hematother Stem Cell Res. 1999;8 Suppl 1:S17-19.

33. Comité scientifique VIDAL. VIDAL - NEUPOGEN 30 MU (0,3 mg/ml) sol inj Filgrastim. In: Vidal Le dictionnaire. Paris: Vidal Group; 2017.

34. Dale D, Bonilla M, Davis M, Nakanishi A, Hammond W, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. Blood. 1993;81(10):2496‑502.

35. Jakubowski A, Souza L, Kelly F, Fain K, Budman D, Clarkson B, et al. Effects of human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. N Engl J Med. 1989;320(1):38‑42.

36. Welte K, Zeidler C, Dale D. Severe congenital neutropenia. Semin Hematol. 2006;43(3):189‑95.

37. Anderlini P, Champlin R. Use of filgrastim for stem cell mobilisation and transplantation in high-dose cancer chemotherapy. Drugs. 2012;62(1):79‑88.

38. Damiani D, Fanin R, Silvestri F, Grimaz S, Infanti L, Geromin A, et al. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. Blood. 1997;90(1):36‑42.

39. Comité scientifique VIDAL. VIDAL - GRANOCYTE 34 MUI/ml pdre/solv p sol inj et perf en seringue préremplie. In: Vidal Le dictionnaire. Paris: Vidal Group; 2017.

40. Bronchud M, Scarffe J, Thatcher N, Crowther D, Souza L, Alton N, et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. Br J Cancer. 1987;56(6):809‑13.

41. Morstyn G, Campbell L, Souza L, Alton N, Keech J, Green M, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. The Lancet. 1988;1(8587):667‑72.

42. Lyman G, Kuderer N, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. Am J Med. 2002;112(5):406‑11.

43. Kuderer N, Dale D, Crawford J, Lyman G. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25(21):3158‑67.

44. Comité scientifique VIDAL. VIDAL Recos 6e édition. Paris: Vidal Group; 2017.

45. Clark O, Lyman G, Castro A, Clark L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005;23(18):4198‑214.

46. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte J, Mascaux C, Meert A, Jacquy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer. 2014;10(3):181‑8.

47. CMIT. ECN Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. 4e édition. Paris: Alinéa Plus; 2015.

48. Comité scientifique VIDAL. VIDAL - NEULASTA 6 mg sol inj. In: Vidal Le dictionnaire. Paris: Vidal Group; 2017.

49. Touw I, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? J Natl Cancer Inst. 2007;99(3):183‑6.

50. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? Support Care Cancer. 2010;18(5):529‑41.

51. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 17 février 2016 - Filgrastim. Paris: HAS; 2016.

52. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 4 novembre 2009 - Lénograstim. Paris: HAS; 2009.

53. Morstyn G, Foote M, Walker T, Molineux G. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the 21st Century: SD/01. Acta Haematol. 2001;105(3):151‑5.

54. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, Bjurstrom T, Lockbaum P, Roskos L, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(13):2522‑8.

55. Pedrazzoli P, Gibelli N, Pavesi L, Preti P, Piolini M, Bertolini F, et al. Effects of glycosylated and non-glycosylated G-CSFs, alone and in combination with other

cytokines, on the growth of human progenitor cells. Anticancer Res. 1996;16(4A):1781‐5.

56. Querol S, Cancelas J, Amat L, Capmany G, Garcia J. Effect of glycosylation of recombinant human granulocytic colony-stimulating factor on expansion cultures of umbilical cord blood CD34+ cells. Haematologica. 1999;84(6):493‐8.

57. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, Bastion Y, Tilly H, Bosly A, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-Stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Leuk Lymphoma. 1997;25(3‐4):289‐300.

58. Bönig H, Silbermann S, Weller S, Kirschke R, Körholz D, Janssen G, et al. Glycosylated vs non-glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) – results of a prospective randomised monocentre study. Bone Marrow Transpl. 2001;28(3).

59. Bui B, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny A, Thyss A, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. J Clin Oncol. 1995;13(10):2629‐36.

60. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol. 1995;13(7):1564‐71.

61. Höglund M. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)—what is the difference? Med Oncol. 1998;15(4):229‐33.

62. Yang B, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. Clin Pharmacokinet. 2012;50(5):295‐306.

63. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). Curr Pharm Des. 2004;10(11):1235‐44.

64. Meza L, Hackett J, Neumann T. ACCP Abstract 209. Time to absolute neutrophil count recovery following filgrastim inpatients with breast cancer. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2002;22(10):1323‐95.

65. Holmes F, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Jones S, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(3):727‐31.

66. Green M, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol. 2003;14(1):29‐35.

67. Holmes F, Jones S, O'Shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily

injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. Ann Oncol. 2002;13(6):903‑9.

68. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, Taylor K, M A. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2003;44(9):1503‑8.

69. Vose J, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. J Clin Oncol. 2003;21(3):514‑9.

70. Yang B, Kido A, Shibata A. Serum pegfilgrastim concentrations during recovery of absolute neutrophil count in patients with cancer receiving pegfilgrastim after chemotherapy. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2007;27(10):1387‑93.

71. Kourlaba G, Dimopoulos M, Pectasides D, Skarlos D, Gogas H, Pentheroudakis G, et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2015;23(7):2045‑51.

72. Kubista E, Glaspy J, Holmes F, Green M, Hackett J, Neumann T. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer. Clin Breast Cancer. 2003;3(6):391‑8.

73. Leung M, Florendo J, Kano J, Monte T, Higgins B, Myers R, et al. A modified filgrastim regimen does not reduce pain burden compared to pegfilgrastim in women receiving chemotherapy for non-metastatic breast cancer. Support Care Cancer. 2014;23(6):1669‑77.

74. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 2004/27/CE mars 21, 2004.

75. République Française. Article L5121-1. Code de la Santé Publique.

76. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des médicaments génériques. 2016.

77. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Paris: ANSM; 2016.

78. République Française. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 47. 2013-1203 décembre, 2013.

79. République Française. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 - Article 96. 2016-1827 décembre, 2016.

80. LEEM Comité Biotech. Biomédicaments en France état des lieux 2014. LEEM; 2014.

81. Brito M, Esteves S, André R, Isidoro M, Moreira A. Comparison of effectiveness of biosimilar filgrastim (Nivestim™), reference Amgen filgrastim and pegfilgrastim in febrile neutropenia primary prevention in breast cancer patients treated with

neo(adjuvant) TAC: a non-interventional cohort study. Support Care Cancer. 2015;24(2):597‑603.

82. European Medicines Agency. Ristempa : EPAR - Product Information. 2016.

83. Murray A. Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. USA: IMS Institute for Healthcare Informatics; 2016.

84. Schumock G, Li E, Suda K, Wiest M, Stubbings J, Matusiak L, et al. National trends in prescription drug expenditures and projections for 2016. Am J Health Syst Pharm. 2016;

85. Kulikov A, Ugrekhelidze D, Larionova V, Snegovoy A. Pharmacoeconomic analysis of the use of granulocyte colony-stimulating factor drugs in prophylaxis of febrile neutropenia in cancer patients under healthcare settings in the russian federation. Pharmacoeconomics Theory Pract. 2016;(1):195–201.

86. Almenar D, Mayans J, Juan O, Bueno J, Lopez J, Frau A, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain – results of the LEARN Study. Eur J Cancer Care (Engl). 2009;18(3):280‑6.

87. Hadji P, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Ziller V. Cost comparison of outpatient treatment with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in Germany. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012;50(4):281‑9.

88. Marcianò I, Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, et al. How did the introduction of biosimilar filgrastim influence the prescribing pattern of granulocyte colony-stimulating factors? Results from a multicentre, population-based study, from five italian centers in the years 2009–2014. BioDrugs. 2016;30(4):295‑306.

89. Falandry C, Campone M, Cartron G, Guerin D, Freyer G. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. Eur J Cancer. 2010;46(13):2389‑98.

90. Gouvernement Français. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes [Internet]. Data.gouv.fr. 2016 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: /fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/

91. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):171‑9.

92. Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, Hatzichristou E, Demiri S, Plataniotis G, et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. Oncology. 1999;56(1):28‑35.

93. Weycker D, Hackett J, Edelsberg J, Oster G, Glass A. Are Shorter Courses of Filgrastim Prophylaxis Associated with Increased Risk of Hospitalization? Ann Pharmacother. 2006;40(3):402‑7.

94. Scott S, Chrischilles E, Link B, Delgado D, Fridman M, Stolshek B. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. J Manag Care Pharm JMCP. 2002;9(2 Suppl):15–21.

95. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, Jones S, Shoemaker D, Pupa M, et al. The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1997;8(11):1117‑24.

96. Alva M, Carlos F, Espinosa K, Barbosa V, Naranjo M. Economic Evaluation Of Pegfilgrastim As Prophylaxis For Febrile Neutropenia In Patients With Solid Tumors Or Lymphoma Receiving Chemotherapy In Mexico. Value Health. 2015;18(7):A459‑60.

97. Kourlaba G, Gourzoulidis G, Aravantinos G, Athanasiadis I, Lyman G, Villa G, et al. Cost-Effectiveness Analysis Of Granulocyte Colony-Stimulating Factors For The Prophylaxis Of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia In Patients With Breast Cancer In Greece. Value Health. 2015;18(7):A456.

98. Kourlaba G, Palaka E, Papagiannopoulou V, Maniadakis N. Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Granulocyte Colony-Stimulating Factors in the Primary Prophylaxis of Chemotherapy Induced Febrile Neutropenia (FN) in Breast Cancer Patients in Greece: A Comparative Analysis. Value Health. 2014;17(7):A633.

99. Whyte S, Cooper K, Stevenson M, Madan J, Akehurst R. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2011;14(4):465‑74.

100. Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois R. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim primary prophylaxis in women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy in the united states. Clin Ther. 2009;31(5):1092‑104.

101. Eldar-Lissai A, Cosler L, Culakova E, Lyman G. Economic Analysis of Prophylactic Pegfilgrastim in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy. Value Health. 2008;11(2):172‑9.

102. Somers L, Timmer-Bonte J, Gelderblom H. Cost-Utility of Granulocyte-Colony Stimulating Factors (G-CSFs) for Primary Prophylaxis (PP) of Chemotherapy Induced Febrile Neutropenia (FN) in Breast Cancer Patients in the Netherlands. Value Health. 2013;16(7):A415.

103. Perrier L, Bachelot T, Leon N, Maurel F, Cohen-Nizard S, De Liège F. Cost-Effectiveness of Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) in Primary (PP) and Secondary Prophylaxis (SP) of Febrile Neutropenia (FN) in Patients with Stages 2 and 3 Breast Cancer (BC) Undergoing Cytotoxic Chemotherapy in France. Value Health. 2011;14(7):A448.

104. Lee E, Wong W, Trudeau M, Chan K. Cost-effectiveness of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor for febrile neutropenia in breast cancer patients receiving FEC-D. Breast Cancer Res Treat. 2015;150(1):169‑80.

105. Reach G. La non-observance thérapeutique : une question complexe. Un problème crucial de la médecine contemporaine. Médecine. 1 nov 2006;2(9):411‑5.

106. Zins M, Goldberg M. L'apport des bases de données d'origine administrative aux cohortes épidémiologiques : l'exemple de la cohorte Constances. Stat Société. 2014;2(2):43‑8.

107. Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. Ger Med Sci GMS E-J. 2015;13.

108. Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche. Paris: HCSP; 2012 p. 56.

NOM : CAZET **PRÉNOM** : Lucie

Titre de Thèse :

DÉTERMINANTS ET ÉLÉMENTS DE COÛTS DE LA PRESCRIPTION DES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA LIGNÉE LEUCOCYTAIRE EN CANCÉROLOGIE EN PAYS DE LA LOIRE

RESUME

Les facteurs de croissance de la lignée leucocytaire (G-CSF) sont le seul traitement préventif contre la neutropénie chimio-induite. Si leurs règles de prescription sont claires, la molécule est laissée au libre choix du prescripteur. Depuis 2010, la DRSM des Pays de la Loire a noté une augmentation des dépenses liées à la prescription de G-CSF, avec une utilisation plus importante du pegfilgrastim, plus onéreux, que dans les autres régions. Afin de d'identifier les déterminants de cette prescription et d'élaborer des actions au plus proche de la pratique des cancérologues, une étude des délivrances de ville de G-CSF a été menée en utilisant les bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie. Cette étude montre qu'en cancérologie en Pays de la Loire, le choix de la molécule est guidé par le type de cancer : les formes quotidiennes sont préférées par les hématologues pour leur maniabilité, alors que la forme pégylée est plus largement utilisée dans le cas des cancers solides, pour sa facilité de traitement et de suivi. Ces résultats préliminaires vont permettre d'ajuster les actions de la DRSM Pays de la Loire auprès des oncologues. Au niveau national, une réflexion sur le sujet a été débutée par la CNAMTS en septembre 2016.

MOTS-CLES

Déterminants de prescription, Facteurs de croissance de la lignée leucocytaire, Cancérologie, Base de données de remboursement, Pays de la Loire