

Łukasz KwintaKatedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum*, Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Profilaktyka gorączki neutropenicznej w leczeniu guzów litych z uwzględnieniem krótko- i długodziałających czynników wzrostu kolonii granulocytów

Febrile neutropenia prophylaxis with short- and long-acting granulocyte colony-stimulating factors during treatment of solid tumors

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kwinta Ł. Febrile neutropenia prophylaxis with short- and long-acting granulocyte colony-stimulating factors during treatment of solid tumors. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2019.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Kwinta
Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet
Jagielloński — *Collegium Medicum*
Oddział Kliniczny Onkologii,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: lukasz.kwinta@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Toksyczność hematologiczna chemioterapii stanowi bardzo istotny problem w onkologii. Wprowadzenie do praktyki klinicznej preparatów czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) należy do najistotniejszych momentów przełomowych w leczeniu wspomagającym. Zastosowanie G-CSF pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, a także zachować intensywność leczenia poprzez utrzymanie założonego rytmu chemioterapii, co wpływa nie tylko na bezpieczeństwo, ale również na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Kolejnym ważnym etapem, który umożliwił zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków biologicznych, było wprowadzenie leków biopodobnych, w tym biorównoważnych preparatów filgrastimu i pegfilgrastimu.

Słowa kluczowe: neutropenia, gorączka neutropeniczna, krótkodziałające czynniki wzrostu kolonii granulocytów, długodziałające czynniki wzrostu kolonii granulocytów, leki biopodobne

ABSTRACT

Haematological toxicity of chemotherapy is a very important problem in oncology. The introduction of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) into clinical practice is one of the most important breakthrough moments in supportive care. The use of G-CSF allows to reduce the risk of febrile neutropenia and maintain the intensity of oncological treatment, so increases not only the safety, but also the effectiveness of cancer therapy. The application of biosimilars, including biosimilar filgrastim and pegfilgrastim, was another important step that made it possible to increase access to modern biological medicines.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, short-acting granulocyte colony-stimulating factors, long-acting granulocyte colony-stimulating factors, biosimilars

Wprowadzenie

Toksyczność hematologiczna pozostaje jednym z najczęstszych powikłań chemioterapii. Gorączka neutropeniczna jako powikłanie potencjalnie śmiertelne nadal stanowi bardzo istotny problem w onkologii. Wprowadzenie do praktyki klinicznej filgrastimu [a następnie długodziałających preparatów czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*)] należy do najistotniejszych momentów przełomowych w onkologicznym leczeniu wspomagającym i dało onkologom narzędzie pozwalające bezpiecznie i bardziej efektywnie stosować leczenie systemowe. Kolejnym ważnym etapem, który umożliwił zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków biologicznych, było wprowadzenie leków biopodobnych, w tym biorównoważnych preparatów filgrastimu i pegfilgrastimu.

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów w profilaktyce gorączki neutropenicznej

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów jest naturalną cytokiną stymulującą progenitorowe komórki hematopoetyczne, co prowadzi do zwiększenia produkcji i uwalniania neutrofilów ze szpiku kostnego oraz wydłużenia ich przeżycia. Historia badań klinicznych oceniających aktywność i bezpieczeństwo filgrastimu u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię sięga 1988 roku [1]. Podstawowym wskazaniem do stosowania preparatów G-CSF jest profilaktyka gorączki neutropenicznej. Stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej zaleca się w sytuacji, gdy ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi 20% lub jest wyższe. Zalecenie to figuruje w wytycznych zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [2]), jak i międzynarodowych, m.in. ESMO (*European Society of Medical Oncology*) [3], ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) [4] czy NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [5]. Podstawowym czynnikiem warunkującym poziom ryzyka jest zastosowany schemat chemioterapii. W przypadku stosowania schematów chemioterapii cechujących się ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej na poziomie 10–20% stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej może być rozważone w sytuacji współistnienia innych czynników predysponujących do wystąpienia tego powikłania, którymi są:

- wiek ≥ 65 rż.;
- zaawansowana choroba nowotworowa;
- wcześniejszy epizod gorączki neutropenicznej;
- upośledzony stan ogólny [skala sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2];
- upośledzony stan odżywienia (stężenie albumin < 35 g/l);
- choroby współistniejące (ryzyko wzrasta wraz z ich liczbą), w szczególności choroby układu sercowo-naczyniowego;

- odpowiedź na leczenie (najwyższe ryzyko dotyczy chorych, którzy nie doświadczyli remisji choroby w trakcie leczenia, najmniejsze występuje w razie osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie);
- obecność zapalenia błon śluzowych (*mucositis*) jamy ustnej i/lub przewodu pokarmowego (na ryzyko wpływają stopień nasilenia zapalenia błon śluzowych oraz czas trwania tego powikłania).

Profilaktyka wtórna (po wcześniejszym wystąpieniu gorączki neutropenicznej) obejmuje zapobieganie kolejnym jej epizodom, jak również skrócenie czasu neutropenii, która może spowodować opóźnienie w zastosowaniu kolejnych cykli chemioterapii. Wtórna profilaktykę należy rozważyć zwłaszcza w sytuacji, gdy opóźnienie leczenia systemowego lub redukcja dawek leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność terapii. Dotyczy to przede wszystkim leczenia radykalnego, w którym utrzymanie odpowiedniej intensywności dawki może mieć wpływ na prawdopodobieństwo wyleczenia. Nie wyklucza to oczywiście zastosowania G-CSF w profilaktyce wtórnej u chorych poddawanych leczeniu paliatywnemu. Każdorazowo decyzja ta powinna zostać przeanalizowana w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej.

Dysponujemy wieloma badaniami klinicznymi oraz kilkoma metaanalizami i przeglądami systematycznymi podsumowującymi korzyści ze stosowania G-CSF w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Kuderer i wsp. w swojej metaanalizie podsumowali wyniki 17 badań klinicznych z randomizacją (w tym jedno oceniające skuteczność formy pegylowanej), w których wzięło udział 3493 chorych. Analiza wykazała znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,538; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,430–0,673], śmiertelności związanej z powikłaniami infekcyjnymi (RR 0,552; 95% CI 0,338–0,902) oraz wczesnej śmiertelności z jakiegokolwiek powodu w trakcie chemioterapii (RR 0,599; 95% CI 0,433–0,830). W grupie pacjentów otrzymujących G-CSF profilaktycznie udało się utrzymać założoną intensywność dawki na poziomie średnio 95,1% (zakres 71,0–95,0%), natomiast wśród chorych otrzymujących placebo — na poziomie 86,7% (91,0–99,0%). Różnica ta była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) [6].

Inna metaanaliza, którą opublikowali w 2005 roku Clark i wsp., obejmowała 13 badań (1569 chorych). Wykazała skrócenie hospitalizacji wśród pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,63; 95% CI 0,49–0,82; $p = 0,0006$] oraz skrócenie czasu do powrotu stężenia neutrofilów do wartości prawidłowych (HR 0,32; 95% CI 0,23–0,46; $p < 0,0001$). Odnotowano graniczne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z infekcjami [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,51; 95% CI 0,26–1,00; $p = 0,05$] oraz nieistotne statystycznie

zmniejszenie śmiertelności całkowitej (OR 0,68; 95% CI 0,43–1,08; $p = 0,1$) [7].

Długodziałające formy G-CSF

Biorąc pod uwagę krótki okres półtrwania filgrastimu i związaną z tym konieczność codziennego podawania leku, podjęto próby chemicznej modyfikacji cząsteczki, mającej na celu wydłużenie czasu eliminacji leku.

Zmodyfikowaną cząsteczkę filgrastimu stanowi pegfilgrastim. Modyfikacja polega na związaniu glikolu polietylenowego (PEG) z cząsteczką filgrastimu na N-końcu łańcucha polipeptydowego. Modyfikacja cząsteczki nie wpływa na oddziaływanie z receptorem dla G-CSF i funkcję biologiczną leku. Jeśli weźmie się pod uwagę wielkość komponenty PEG (ok. 20 kDa), lek praktycznie nie podlega klirensowi nerkowemu. Eliminacja opiera się głównie na klirensie z udziałem neutrofilów (polega na internalizacji leku po związaniu z receptorem dla G-CSF) [8]. Mechanizm ten podlega swoistej autoregulacji — stężenie leku w surowicy zmniejsza się wolniej w okresie nadiru, natomiast jego eliminacja ulega przyspieszeniu w okresie wzrostu stężenia neutrofilów. Biodostępność leku wynosi 60–70%. Po podaniu podskórnym ulega on powolnej absorpcji, a maksymalne stężenie występuje po 1–2 dniach od podania. Ze względu na okres półtrwania (ok. 15–80 godz. wobec 110 min w przypadku filgrastimu) jednorazowe podanie leku nie musi być powtarzane w kolejnych dobach i stanowi pełne leczenie na jeden cykl chemioterapii.

Pegfilgrastim został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2002 roku. Lek był przedmiotem dwóch głównych badań III fazy, w których skuteczność jednorazowej dawki pegfilgrastimu porównywano z powtarzaniem codziennie podaniami filgrastimu. W pierwszym ze wspomnianych badań analizie poddano grupę 310 chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię opartą na doksorubicynie i docetakselu. Nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do redukcji czasu trwania neutropenii (1,7 dnia dla pegfilgrastimu i 1,8 dnia dla filgrastimu), natomiast częstość występowania gorączki neutropenicznej była niższa w grupie pegfilgrastimu (odpowiednio 9% i 18%) [9]. W drugim ze wspomnianych badań analizie poddano grupę 157 chorych otrzymujących chemioterapię według podobnego schematu (doksorubicyna z docetakselem). W obu ramionach badania obserwowano podobny czas trwania neutropenii 4. stopnia (odpowiednio 1,8 i 1,6 dnia), natomiast częstość występowania gorączki neutropenicznej wyniosła odpowiednio 13% i 20% [10]. Z kolei Vogel i wsp. porównali skuteczność profilaktyki pegfilgrastimem z zastosowaniem placebo w grupie 928

chorych leczonych docetakselem w monoterapii. Lek był znamienne skuteczniejszy w analizie takich punktów końcowych, jak częstość gorączki neutropenicznej (1% wobec 17%, $p < 0,001$), częstość hospitalizacji związanych z gorączką neutropeniczną (1% wobec 14%, $p < 0,001$) czy stosowanie dożylnych antybiotyków (2% wobec 10%, $p < 0,001$) [11].

Kolejną długodziałającą formą G-CSF (zarejestrowaną w Unii Europejskiej, choć nie w Stanach Zjednoczonych) jest lipegfilgrastim, w którym cząsteczka filgrastimu poddana jest modyfikacji polegającej na związaniu z metoksypolietylenoglikolem poprzez łącznik węglowodanowy (glikopegylowana forma filgrastimu). Skuteczność lipegfilgrastimu była oceniana w dwóch zasadniczych badaniach III fazy. W pierwszym z nich (XM22-03) lek stosowano w profilaktyce neutropenii u 202 chorych na raka piersi poddawanych chemioterapii z wykorzystaniem doksorubicyny i docetakselu. Nie odnotowano znamiennych różnic w zakresie częstości występowania ciężkiej neutropenii [bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) $< 0,5 \times 10^9/l$] oraz czasu trwania neutropenii zarówno w pierwszych, jak i w kolejnych cyklach leczenia [12]. W kolejnym badaniu (XM22-04) porównywano skuteczność profilaktyki z zastosowaniem lipegfilgrastimu z placebo. Do badania włączono 375 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujących chemioterapię według schematu EP (etopozyd + cisplatyna). Nie udało się osiągnąć pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było znamienne statystycznie zmniejszenie częstości gorączki neutropenicznej po pierwszym cyklu chemioterapii. Badanie wykazało natomiast większą skuteczność leku w redukcji czasu trwania głębokiej neutropenii oraz głębokości nadiru [13].

Porównanie skuteczności leków krótko- i długodziałających

Opublikowano wiele badań porównujących skuteczność preparatów G-CSF krótko- i długodziałających. Dostępne dane nie są jednolite, część wyników wskazuje na wyższą skuteczność pegfilgrastimu, inne nie potwierdzają tej obserwacji. Metaanaliza, którą przeprowadzili Pinto i wsp., dotyczyła porównania skuteczności pojedynczej dawki pegfilgrastimu z codziennym dawkowaniem filgrastimu (liczba podań filgrastimu na cykl chemioterapii wynosiła 10–14). Do analizy włączono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 617 chorych. Analiza wykazała wyższą skuteczność pegfilgrastimu w zapobieganiu gorączce neutropenicznej (RR 0,64; 95% CI 0,43–0,97) [14]. Również inna metaanaliza (Cooper i wsp.) wykazała większą skuteczność pegfilgrastimu w zapobieganiu gorączce neutropenicznej. Oceniano w niej skuteczność preparatów G-CSF

u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów litych oraz nowotworów hematologicznych. Do metaanalizy włączono 20 badań porównujących skuteczność pierwotnej profilaktyki z brakiem profilaktyki. Łącznie analiza objęła 4710 chorych. Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej o 49% (95% CI 0,41–0,62), przy czym dla filgrastimu ryzyko względne wyniosło 0,57 (0,48–0,69), natomiast dla pegfilgrastimu 0,30 (0,14–0,65). W części (5) włączonych do metaanalizy badań porównywano skuteczność pegfilgrastimu i filgrastimu, co doprowadziło do uzyskania znamiennej statystycznie różnicy na korzyść formy długodziałającej (HR 0,66, 95% CI 0,44–0,98) [15]. Z kolei Cornes i wsp. nie wykazali znamiennej różnicy w skuteczności w zapobieganiu gorączce neutropenicznej pomiędzy lekami długo- i krótkodziałającymi [choć liczbowo wskazali na niewielką różnicę na korzyść cząsteczek długodziałających (RR 0,86, 95% CI 0,68–1,10)], przeprowadzona przez nich metaanaliza wskazała natomiast na przewagę leków długodziałających w zapobieganiu zarówno redukcji dawkowania leków cytotoksycznych (RR 0,69; 95% CI 0,57–0,83), jak i opóźnieniom w ich podaniach (RR 0,70, 95% CI 0,62–0,79) [16]. Trudno jednoznacznie stwierdzić, czy wspomniane różnice wynikają z rzeczywistej wyższej skuteczności długodziałających form G-CSF, czy raczej ze stosowania zbyt małej całkowitej dawki leków krótkodziałających (szacuje się, że jednorazowe podanie 6 mg pegfilgrastimu stanowi ekwiwalent 11 podań filgrastimu [17, 18]). Bardziej prawdopodobny wydaje się jednak ten drugi scenariusz.

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem filgrastimu (w tym form długodziałających) należą przejściowe objawy rzekomogrypowe (dolegliwości bólowe kostno-stawowe, mięśniowe, stany podgorączkowe, rzadziej gorączka). Objawy te najczęściej mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie. Mogą być łagodzone przy wykorzystaniu leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. W metaanalizie, którą przeprowadzili Kuderer i wsp., objawy tego typu zgłaszało 10,4% chorych z grupy kontrolnej (otrzymujących placebo) oraz 19,6% z grupy otrzymującej G-CSF (RR 4,023; 95% CI 2,156–7,52) [6]. Z kolei jednym z parametrów ocenianych we wspomnianej już metaanalizie Pinto i wsp. była różnica w częstości występowania objawów rzekomogrypowych wśród chorych otrzymujących krótko- i długodziałające formy G-CSF. Analiza ta nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy pegfilgrastimem i filgrastimem w odniesieniu do tego parametru (RR 0,95; 95% CI 0,76–1,19) [14].

Indukowanie nowotworów wtórnych

Istnieją doniesienia wskazujące na związek pomiędzy stosowaniem G-CSF a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów wtórnych: ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) lub zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Lyman i wsp. przeanalizowali 68 badań klinicznych porównujących efekty stosowania filgrastimu z brakiem zastosowania G-CSF. U pacjentów otrzymujących G-CSF wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych (AML, MDS) (RR 1,85; 95% CI 1,19–2,88). Z drugiej strony stosowanie G-CSF przełożyło się na wydłużenie przeżyć całkowitych w zakresie całej analizowanej populacji (RR 0,92; 95% CI 0,90–0,95). Jeszcze większą korzyść stwierdzono w odniesieniu do grupy chorych otrzymujących schematę z zagęszczeniem dawkowania (*dose dense*) (RR 0,86; 95% CI 0,80–0,92) [19]. W dyskusji podkreślono, że ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych indukowanych przez cytostatyki przewyższa wartości stwierdzone dla G-CSF, a potencjalne ryzyko jest rekompensowane poprzez korzyść uzyskiwaną dzięki osiągnięciu lepszych parametrów przeżyć (będących prawdopodobnie następstwem zachowania wyższej intensywności dawek cytostatyków wśród chorych otrzymujących G-CSF).

Leki biopodobne (biorównoważne)

Preparaty G-CSF należą do grupy leków biologicznych (biofarmaceutyków) uzyskiwanych dzięki zastosowaniu metod biotechnologii. Zasadniczą różnicą między biofarmaceutykami a „klasycznymi” lekami stanowi sposób ich produkcji. Biofarmaceutyki to najczęściej wielkocząsteczkowe substancje białkowe o dużej złożoności i skomplikowanej strukturze przestrzennej. Są one produkowane w bioreaktorach przez genetycznie modyfikowane organizmy lub linie komórkowe, np. bakterie *Escherichia coli* (co ma miejsce w przypadku G-CSF), drożdże *Saccharomyces cerevisiae* czy modyfikowane linie komórek ssaczy (np. komórki jajnika chomika chińskiego — CHO).

Podobnie jak w przypadku substancji drobnocząsteczkowych, wygaśnięcie okresu ochrony patentowej dla innowacyjnych leków biotechnologicznych otwiera drogę do wprowadzenia na rynek ich odpowiedników — produktów biopodobnych (biorównoważnych; *biosimilars*). W odniesieniu do klasycznych leków drobnocząsteczkowych, będących produktami syntezy chemicznej, sytuacja jest zdecydowanie łatwiejsza, ponieważ wyprodukowanie leków generycznych prowadzi do powstania cząsteczek o identycznej budowie i właściwościach. Jeśli zaś weźmie się pod uwagę metodę produkcji, w przypadku leków biotechnologicznych i biopodobnych sytuacja jest o wiele

bardziej skomplikowana. W związku z tym rejestracyjne wymagania postawione przez organy rejestracyjne producentom leków biopodobnych są bardziej rozbudowane niż w przypadku leków generycznych.

Pierwsze biopodobne preparaty filgrastimu (biorównoważne w odniesieniu do referencyjnego leku Neupogen®) zostały zarejestrowane przez EMA w 2008 roku i znalazły swoje stałe miejsce w codziennej praktyce klinicznej. Obecnie w Europie zarejestrowanych jest 7 biopodobnych preparatów filgrastimu (Accofil®, Filgrastim Hexal®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim® i Zarzio®).

Zupełnie nowym zjawiskiem jest pojawienie się biopodobnych preparatów pegfilgrastimu (oryginalnego leku Neulasta®). Pierwsze leki zostały zarejestrowane w Europie we wrześniu 2018 roku. Obecnie w Europie zarejestrowanych jest 6 leków z tej grupy (Fulphila®, Grasustek®, Pelgraz®, Pelmeg®, Udenyca® i Ziextenzo®). Część z tych leków zarejestrowano na podstawie badań z udziałem zdrowych ochotników. Dysponujemy też czterema badaniami III fazy oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo (biorównoważność) biopodobnych preparatów pegfilgrastimu w populacjach chorych leczonych cytostatykami w związku z rozpoznaniem raka piersi.

Lek biopodobny MYL-1401H (Fulphila®) był oceniany w badaniu III fazy w grupie chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię skojarzoną docetakselem, doksorubicyną oraz cyklofosfamidem w pierwszym rzucie leczenia. Pacjentki kwalifikowano losowo w stosunku 2:1 do ramion badania (MYL-1401H wobec leku referencyjnego Neulasta®). Nie odnotowano znamienych różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był średni czas trwania neutropenii $< 0,5 \times 10^9/l$ po pierwszym cyklu chemioterapii, który w obu ramionach wyniósł odpowiednio 1,2 dnia ($\pm 0,93$) oraz 1,2 dnia ($\pm 1,10$). Analiza drugorzędowych punktów końcowych (w tym częstości działań niepożądanych) również wykazała biorównoważność obu leków [20].

Biorównoważność leku Grasustek® (RGB-02) oceniano w randomizowanym zaślepionym badaniu III fazy w grupie 239 chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię opartą na skojarzeniu doksorubicyny i docetakselu. Skuteczność leku badanego oceniano, porównując go z lekiem referencyjnym (Neulasta®). Pacjentki przydzielano do obu grup w stosunku 1:1. W badaniu nie stwierdzono różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas trwania neutropenii $< 0,5 \times 10^9/l$ po pierwszym cyklu chemioterapii (odpowiednio 1,7 wobec 1,6 dnia). Podobnie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w analizie drugorzędowych punktów końcowych (m.in. czasu trwania neutropenii po kolejnych cyklach leczenia oraz częstości występowania gorączki neutropenicznej) [21].

Lek Ziextenzo® (LA-EP2006) oceniano w dwóch badaniach III fazy: PROTECT-1 i PROTECT-2 [22, 23]. W obu badaniach wykazano biorównoważność leku względem leku referencyjnego (Neulasta®). Ponadto Blackwell i wsp. opublikowali zbiorczą analizę obu prac potwierdzającą wnioski wynikające z każdej z nich. Do obydwu badań włączono 624 chore na raka piersi, otrzymujące chemioterapię neoadiuwantową lub adiuwantową według schematu TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosamid). Pacjentki randomizowano w stosunku 1:1. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (czas trwania neutropenii $< 0,5 \times 10^9/l$ po pierwszym cyklu leczenia) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy dwoma lekami ($1,05 \pm 1,055$ dnia dla LA-EP2006 oraz $1,01 \pm 0,958$ dnia dla Neulasty®). Biorównoważność wykazano również w analizie drugorzędowych punktów końcowych (dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa w pierwszym i kolejnych cyklach chemioterapii) [24].

Podsumowanie

Zastosowanie G-CSF pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, a także zachować intensywność leczenia poprzez utrzymanie założonego rytmu chemioterapii, co bezpośrednio wpływa nie tylko na bezpieczeństwo, ale również na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Wysoki koszt produkcji leków biotechnologicznych stał się jednym z czynników determinujących rozwój przemysłu leków biopodobnych. Tak jak w przypadku „klasycznych” leków wprowadzenie preparatów generycznych umożliwiło obniżenie ich cen, tak leki biopodobne pozwoliły zredukować koszty leczenia onkologicznego z wykorzystaniem biofarmaceutyków. W efekcie pozwoliło to na zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków biologicznych otrzymywanych dzięki najnowszym technologiom.

Piśmiennictwo

1. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet*. 1988; 1(8587): 667–672, doi: [10.1016/S0140-6736\(88\)91475-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91475-4), indexed in Pubmed: 2895212.
2. http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf (dostęp 28.06.2019).
3. Klastersky J, de Na, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27: v111–v118.
4. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199–3212, doi: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488), indexed in Pubmed: 26169616.
5. <https://www.nccn.org> (dostęp 28.06.2019).
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. 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*. 2007; 25(21): 3158–3167, doi: [10.1200/JCO.2006.08.8823](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8823), indexed in Pubmed: 17634496.

7. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005; 23(18): 4198–4214, doi: [10.1200/JCO.2005.05.645](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.645), indexed in Pubmed: [15961767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961767/).
8. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50(5): 295–306, doi: [10.2165/11586040-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11586040-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21456630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456630/).
9. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, 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): 727–731, doi: [10.1200/JCO.2002.20.3.727](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.727), indexed in Pubmed: [11821454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821454/).
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. International Pegfilgrastim 749 Study Group. 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, doi: [10.1093/annonc/mdg019](https://doi.org/10.1093/annonc/mdg019), indexed in Pubmed: [12488289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488289/).
11. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(6): 1178–1184, doi: [10.1200/JCO.2005.09.102](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.102), indexed in Pubmed: [15718314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15718314/).
12. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013; 13: 386–397, doi: [10.1186/1471-2407-13-386](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-386), indexed in Pubmed: [23945072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945072/).
13. Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *SpringerPlus*. 2015; 4: 316–326, doi: [10.1186/s40064-015-1067-7](https://doi.org/10.1186/s40064-015-1067-7), indexed in Pubmed: [26155455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26155455/).
14. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(9): 2283–2295, doi: [10.1185/030079907X219599](https://doi.org/10.1185/030079907X219599), indexed in Pubmed: [17697451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17697451/).
15. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011; 11: 404–504, doi: [10.1186/1471-2407-11-404](https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-404), indexed in Pubmed: [21943360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21943360/).
16. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic review and meta-analysis of short- versus long-acting granulocyte colony-stimulating factors for reduction of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Adv Ther*. 2018; 35(11): 1816–1829, doi: [10.1007/s12325-018-0798-6](https://doi.org/10.1007/s12325-018-0798-6), indexed in Pubmed: [30298233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298233/).
17. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017; 25(11): 3295–3304, doi: [10.1007/s00520-017-3842-1](https://doi.org/10.1007/s00520-017-3842-1), indexed in Pubmed: [28842778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842778/).
18. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II–IV breast cancer. *Oncol Rep*. 2003; 10(3): 715–724, indexed in Pubmed: [12684649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684649/).
19. Lyman GH, Yau L, Nakov R, et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol*. 2018; 29(9): 1903–1910, doi: [10.1093/annonc/mdy311](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy311), indexed in Pubmed: [30099478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099478/).
20. Waller C, Blakeley C, Pennella E, et al. Phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H vs EU-Neulasta® in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Eur J Cancer*. 2017; 72: S42, doi: [10.1016/s0959-8049\(17\)30217-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(17)30217-4).
21. Kahan Z, Grecea D, Smakl M, et al. Efficacy and safety of RGB-02, a pegfilgrastim biosimilar to prevent chemotherapy-induced neutropenia: results of a randomized, double-blind phase III clinical study vs. reference pegfilgrastim in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 122–131, doi: [10.1186/s12885-019-5329-6](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5329-6), indexed in Pubmed: [30727980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30727980/).
22. Harbeck N, Lipatov O, Frolova M, et al. Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer. *Future Oncol*. 2016; 12(11): 1359–1367, doi: [10.2217/fo-2016-0016](https://doi.org/10.2217/fo-2016-0016), indexed in Pubmed: [27020170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020170/).
23. Blackwell K, Donskih R, Jones CM, et al. A comparison of proposed biosimilar LA-EP2006 and reference pegfilgrastim for the prevention of neutropenia in patients with early-stage breast cancer receiving myelosuppressive adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: pegfilgrastim randomized oncology (supportive care) trial to evaluate comparative treatment (PROTECT-2), a phase III, randomized, double-blind trial. *Oncologist*. 2016; 21(7): 789–794, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0011](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0011), indexed in Pubmed: [27091420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091420/).
24. Blackwell K, Gascon P, Jones CM, et al. Pooled analysis of two randomized, double-blind trials comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(9): 2272–2277, doi: [10.1093/annonc/mdx303](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx303), indexed in Pubmed: [28637287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637287/).