

Czynniki wzrostu w zapobieganiu i leczeniu neutropenii wywołanej podaniem cytostatyków

Growth factors in the profilaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia

prof. dr hab. n. med. Jacek Spławiński

Streszczenie

Ciągłe uwalnianie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest niezbędne do podtrzymania stałego wytwarzania neutrofilii, podstawowych komórek dla ochrony ustroju przed infekcjami. Gen odpowiedzialny za wytwarzanie G-CSF sklonowano i w 1991 roku zarejestrowano produkt leczniczy — jako filgrastym (F) — wytwarzany metodą inżynierii genetycznej. Szczególnie jego pegylowana pochodna, pegfilgrastym (PEGF), jest wskazana w zagrażającej życiu gorączce neutropenicznej powstającej w przebiegu chemioterapii. Ekspozycja na PEGF (ale nie F) zależy od liczby neutrofilii, ponieważ neutrofile są prawie wyłącznym miejscem eliminacji PEGF. Oba czynniki wzrostu, F codziennie lub PEGF jednorazowo, podane po chemioterapii redukują: czas trwania (lub występowanie) neutropenii, liczbę infekcji, dni hospitalizacji i śmiertelność. Ponadto stosowanie F lub PEGF zapewnia pełne dawkowanie cytostatyku. W działaniu F, PEGF i lipegfilgrastimu (LIPEGF, niedawno zarejestrowany pegylowany G-CSF) pośredniczy swoisty receptor obecny w wielu tkankach, także nowotworowych. W tych ostatnich wydzielanie G-CSF może nasilać nowotworzenie. Wobec tego w przypadkach niektórych nowotworów korekcja neutropenii zależnej od cytostatyków za pomocą G-CSF niesie ze sobą ryzyko nasilenia progresji guza. Ryzyko takie jest bardziej prawdopodobne, gdy ekspozycja na lek (mierzona wielkością AUC_{inf} i C_{max}) jest znamienne nasiloną, jak to wykazano w badaniu XM22-04, w którym stosowano LIPEGF u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i stwierdzono przejściowo większą śmiertelność.

Słowa kluczowe: czynnik wzrostu kolonii granulocytów, cytostatyki, neutropenia, filgrastym, pegfilgrastym, lipegfilgrastym, ekspozycja na lek

Hematologia 2014; 5, 4: 272–284

Abstract

Continuous release of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) is indispensable for stable production of neutrophils that are necessary to fight infections. Gene responsible for G-CSF production was cloned and in 1991 filgrastim (F), was produced with the help of recombinant DNA technology. Febrile neutropenia, a life-threatening complication for patients undergoing chemotherapy, is the main indication for F or its conjugate with polyethylene glycol, pegfilgrastim (PEGF). Since PEGF, unlike F, is almost exclusively eliminated by neutrophils the exposure to PEGF lasts until full PEGF-induced recovery of neutrophil number is achieved. Both growth factors, namely F (daily) or PEGF (once per cycle) given after chemotherapy reduces: duration (or incidence) of neutropenia, number of infections, days of hospitalization, and mortality. In addition, use of F

or PEGF supports dose intensity. The effects of F, PEGF, and lipegfilgrastim (Lipegfilgrastim), recently registered pegylated G-CSF, are mediated by specific receptor present in many tissues, including some solid tumors. In these tumors secretion of G-CSF may potentiate tumorigenesis. Apparently, correction of chemotherapy-induced neutropenia using G-CSF carries risks of disease progression in some tumors. Such risk is more probable when cumulative and peak exposure (AUC_{inf} and C_{max}) to PEG-CSF is significantly increased, as shown in XM22-04 study of non-small-cell lung carcinoma patients where Lipegfilgrastim transiently increased mortality.

Key words: granulocyte colony stimulating factor, cytostatics, neutropenia, filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, exposure to drugs

Hematologia 2014; 5, 4: 272–284

Wprowadzenie

Białe i czerwone krwinki — leukocyty (neutrofile) i erytrocyty — po raz pierwszy dostrzeżono pod mikroskopem we krwi w połowie XIX wieku [1]. Neutrofile są podstawą systemu immunologicznego, który chroni organizm przed drobnoustrojami i chorobami zakaźnymi, a zmniejszenie liczby leukocytów (neutropenia) może prowadzić do ciężkich infekcji i śmierci [2].

Codziennie organizm wytwarza około 100 mld neutrofilii; bez wytworzenia nowych komórek życie byłoby niemożliwe [3]. Tak wielkie zużycie i natychmiastowa odnowa oznacza, że proces powstawania jest niezwykle szybki — okres półtrwania granulocytów wynosi około 7 godzin, czyli po 24 godzinach z krwi znika ponad 80% wyprodukowanych neutrofilii. Szybkość obrotu neutrofilii, w przeciwieństwie do komórek o wolnej odnowie, powoduje znacząco podatność na działanie wszystkich czynników hamujących replikację DNA i translację mRNA (np. przeciwnowotworowe leki cytotoksyczne). Leki cytotoksyczne w pierwszej kolejności uszkadzają komórki szybko proliferujące, a więc komórki nowotworowe (na tym polega ich „wybiórczość” przeciwnowotworowa) i szybko replikujące komórki układu krwiotwórczego i pokarmowego. Dlatego najczęstszym i najgroźniejszym powikłaniem chemioterapii pozostaje niebezpieczna dla życia neutropenia [2], która jest szczególnie groźna w przypadku współwystępowania gorączki (tzw. gorączka neutropeniczna). Jedną z metod przeciwdziałania neutropenii i jej powikłaniom (szczególnie — gorączka neutropeniczna) to stosowanie czynników pobudzających kolonie granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factors*).

W niniejszym artykule omówiono skuteczność i działania niepożądane najnowszych leków z grupy G-CSF, które stosuje się w zapobieganiu neutropenii. Szczególny nacisk jest położony na

teoretyczne oraz prawdziwe zagrożenia, czyli na bezpieczeństwo stosowania G-CSF.

Czynniki stymulujące kolonie granulocytów

Bez stałego sygnału ze strony cytokin komórki progenitorowe neutrofilii są kierowane na szlak apoptozy (zaprogramowana śmierć) i ustrój zostaje pozbawiony białych krwinek. Stałym czynnikiem pobudzającym jest G-CSF — wytwarzany przez komórki śródbłonna, makrofagi i fibroblasty wszystkich narządów w ustroju i działający na komórki progenitorowe szpiku ukierunkowane na neutrofile i dojrzałe neutrofile [3]. Gen odpowiedzialny za wytwarzanie G-CSF został sklonowany w 1987 roku [3] i już w 1991 roku zarejestrowano produkt leczniczy — filgrastym, wytwarzany metodą inżynierii genetycznej.

Działanie G-CSF polega na pobudzeniu proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych oraz prekursorowych linii neutrofilii. Pod wpływem G-CSF wydłuża się okres półtrwania i nasilają się zdolności fagocytarne neutrofilii [3]. Dlatego czynnik ten jest wartościowy w przypadku wystąpienia neutropenii; filgrastym bardzo szybko wprowadzono do praktyki klinicznej i wykazano, że lek ten:

- zmniejsza częstość występowania epizodów gorączki neutropenicznej [4];
- zmniejsza częstość występowania infekcji wnikających chemoterapię [5];
- skraca czas trwania neutropenii 4. stopnia;
- ogranicza maksymalny spadek liczby neutrofilii (ANC, *absolute neutrophil count*) [4, 5];
- zmniejsza częstość hospitalizacji związanych z zakażeniami [5];
- ogranicza konieczność zmniejszania dawek leków cytotoksycznych w związku z możliwością wyrównania neutropenii [6].

Wymienione działania zwiększają możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie podstawowe i poprawiają jakość życia leczonych chorych [7]. Poza wykazaniem, że G-CSF prowadzi do obniżenia ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej, dowiedziono również znamienne ograniczenia śmiertelności związanej z zakażeniami i liczby wczesnych zgonów [8]. W przypadku wczesnej śmiertelności znamienne statystycznie redukcja obejmowała zastosowanie filgrastymu i pegfilgrastymu. Względna redukcja ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) wyniosła, odpowiednio, 0,60 (95%-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,41–0,89; $p = 0,01$) oraz 0,36 (95% CI 0,13–0,99; $p = 0,047$) [8]. W cytowanej metaanalizie (17 badań z losowym doбором 3493 chorych) stwierdzono, że stosowanie G-CSF może wpływać na wynik podstawowego leczenia przeciwnowotworowego, ponieważ pozwala na uniknięcie zmniejszenia dawek stosowanych leków cytotoksycznych [8].

Zarówno w wytycznych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), jak i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) oraz zaleceniach sieci ośrodków amerykańskich (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) rekomenduje się profilaktyczne stosowanie G-CSF u chorych, u których całkowite ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej związanej ze stosowaniem chemioterapii wynosi 20% lub więcej i sugeruje się ich stosowanie, gdy ryzyko wynosi między 10% a 20% [9–11].

Receptor czynnika stymulującego kolonie granulocytów

Endogenne G-CSF i filgrastym działają na receptor cytokinowy CD114, który należy do rodziny receptorów cytokinowych klasy I powiązanych ze szlakiem komórkowym JAK–STAT [12]. Jest to rodzina receptorów transbłonowych blisko przypominająca receptory kinazy tyrozynowej. Charakterystyczne dla wymienionej rodziny receptorów jest przechodzenie przez błonę tylko jeden raz, posiadanie w części zewnętrznej domeny rozpoznającej ligand oraz występowanie kinazy tyrozynowej w części cytoplazmatycznej [13]. Jednak w receptorze CD114 kinaza tyrozynowa nie stanowi części receptora, a jest z nim (od strony cytoplazmatycznej) związana niekowalencyjnie, co umożliwia łatwą dysocjację. Podobnie do nabłonkowych czynników wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) pobudzenie receptora CD114 powoduje dimeryzację (połącze-

nie dwóch homodimerów w błonie komórkowej), co zbliża do siebie cząsteczki kinazy tyrozynowej (JAK) i ułatwia proces fosforylacji oraz — w konsekwencji — aktywację czynników transkrypcyjnych (STAT), które w postaci dimerów wędrują do jądra komórki, gdzie aktywują transkrypcję [14]. Ewolucyjnie stara ścieżka JAK–STAT pozwala na bezpośrednio (tzn. bez udziału drugiego przekaźnika) przekazanie informacji od cytokiny, pobudzającej zewnątrzkomórkową część CD114, do czynnika transkrypcyjnego (STAT), który wiąże się z promotorem wybranego genu w jądrze [14].

Receptor dla G-CSF (CD114) jest białkiem kodowanym przez gen *CSF3R* i znajduje się na powierzchni komórek progenitorowych oraz dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych. Receptor ten jest również zlokalizowany w innych komórkach i tkankach ustroju, które nie należą do układu krwiotwórczego. W okresie płodowym receptor G-CSF charakteryzuje komórki prawie wszystkich narządów i tkanek [15], dojrzałe komórki śródbłonna oraz znajduje się w kardiomiocytach, gdzie pobudzony ma zapobiegać remodelingowi mięśnia po zawale serca [16].

Receptor dla G-CSF znajduje się także na komórkach nowotworowych; jego obecność stwierdzono w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca [17], glejaka wielopostaciowego [18] oraz raka pęcherza moczowego [19, 20]. Uważa się, że pierwotny rak płuca lub wtórny (przerzuty) jest tym typem nowotworzenia, w którym prawdopodobnie — przynajmniej częściowo — uczestniczy ścieżka G-CSF–receptor G-CSF [21, 22]. W zgodzie z tymi faktami pozostaje propozycja, aby podwyższona wartość poziom G-CSF był markerem złego rokowania w niedrobnokomórkowym raku płuca [23]. W glejaku wielopostaciowym często wydzielanie G-CSF wiąże się z ekspresją receptora dla G-CSF (*G-CSFR*, *G-CSF receptor*), a stopień uwalniania G-CSF koreluje ze stopniem złośliwości nowotworu [24]. Rola współdziałania między produkowanym przez tkankę nowotworową czynnikiem G-CSF a ekspresją receptora dla G-CSF w raku okrężnicy jest mniej wyraźna, aczkolwiek opisano przypadki złego rokowania kojarzone z wysokim stężeniem endogennego G-CSF [25]. Nie wszystkie nowotwory charakteryzuje wytwarzanie G-CSF i równoczesna obecność receptora dla G-CSF, ale we wspomnianej sytuacji zastosowanie G-CSF może przyspieszyć rozwój nowotworu. Odpowiednie rozpoznanie profilu wydzielania G-CSF i ekspresji receptora dla G-CSF pozwala zidentyfikować chorych, u których czynnik G-CSF może nasilić wzrost nowotworu [26].

Pegfilgrastym

Wadą filgrastymu jest konieczność częstego podawania, co wynika z szybkiej eliminacji leku przez nerki [27, 28]. Pegylacja cząsteczki filgrastymu niemal całkowicie wyklucza wspomnianą drogę usuwania leku [29]. Pegfilgrastym jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem pobudzającym wzrost granulocytów (r-met-HuG-CSF) związanym kowalencyjnie z pojedynczą cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG, *polyethylene glycol*). Filgrastym jest produkowany z zastosowaniem genetycznie zmodyfikowanej bakterii *Escherichia coli*. Proces pegylacji polega na kowalencyjnym przyłączeniu aldehydu metoksyglikolu polietylenowego do końcowego azotu metioniny w łańcuchu aminokwasowym filgrastymu. Pegylacja znacznie utrudnia klirens nerkowy. Ogólnie pegylacja białek zwiększa ich aktywność, ponieważ znacznie wzrasta ekspozycja systemowa pegylowanej cząsteczki. Pegylacja nie wpływa na sposób wiązania zmienionego filgrastymu z receptorem G-CSF i dlatego pegfilgrastym w sposób podobny do filgrastymu pobudza wzrost liczby neutrofilii [30].

Pegylacja w zasadniczy sposób zmienia eliminację leku, ale farmakodynamika leku pozostaje niezmienną. Farmakokinetyka jest różna — lek jest tylko nieznacznie eliminowany przez nerki, a przede wszystkim jest usuwany na drodze internalizacji cząsteczki przez neutrofile i następnie rozkładany w cytoplazmie. Internalizacja zależy od prawidłowej budowy receptora cytokinowego [30]. Model mechanizmu usuwania cytokin przez komórki krwi na przykładzie trombopoetyny i płytek krwi przedstawili Fielder i wsp. [31]. W przypadku G-CSF dochodzi do internalizacji cytokiny pod warunkiem, że możliwa jest dimeryzacja receptora (*patrz wyżej*), ponieważ w przypadku jej zablokowania (przez „przykrycie” reszt sulfhydrylowych) internalizacja cytokiny nie następuje [32]. Charakterystyczny dla działania pegfilgrastymu jest odwrotny przebieg krzywych (jedna opisująca liczbę neutrofilii we krwi, a druga opisująca stężenie leku we krwi). Neutrofile usuwają pegfilgrastym, co powoduje obniżenie stężenia leku równocześnie ze wzrostem liczby neutrofilii. W ten sposób maksymalny wzrost liczby neutrofilii koresponduje z minimalnym stężeniem pegfilgrastymu we krwi (stężenie leku jest „autoregulowane”) [30].

Skuteczność

W pierwszych badaniach klinicznych określono dawkę pegfilgrastymu po podaniu podskórnym,

farmakokinetkę, wpływ na ANC i mobilizację komórek CD34+ (komórki progenitorowe) oraz porównano stosowanie leku podskórne z dożylnym oraz z filgrastymem w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Maksymalne stężenie leku występowało między 16. a 120. godziną po podaniu i utrzymywało się przez cały czas trwania neutropenii. W badaniach wykazano, że farmakodynamika pegfilgrastymu i filgrastymu były podobne [30].

W badaniach nad farmakokinetką pegfilgrastymu dowiedziono, że — inaczej niż filgrastym — związek pegylowany jest usuwany prawie wyłącznie przez neutrofile. Ta droga eliminacji podlega wysyceniu (zgodnie z równaniem Michaelisa-Menten) i wielkości maksymalnego stężenia (C_{max} , *concentration maximal*) oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC, *area under curve*) nie zależą liniowo od dawki w zakresie 30–300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Mediana terminalnego okresu półtrwania wynosi 46–62 godzin (w przypadku filgrastymu 3,5 h), a stężenie leku jest wprost proporcjonalne do dawki i ANC.

W badaniach I/II fazy porównano farmakokinetkę po podskórnym zastosowaniu pegfilgrastymu w pojedynczej dawce z wielokrotnym podaniem filgrastymu u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca. Wartości C_{max} były porównywalne, ale stężenie leku po podaniu filgrastymu szybko się obniżało, natomiast po podaniu pegfilgrastymu utrzymywało się dłużej, dopóki nie nastąpił wzrost liczby granulocytów. Metabolizm (w neutrofilach) leku decyduje o własnościach farmakokinetycznych — jak długo trwa neutropenia, tak długo utrzymuje się wysokie stężenie leku. Innymi słowy, „samoregulacyjny” mechanizm eliminacji pegfilgrastymu przez neutrofile decyduje o farmakokinetyce leku. Klirens nerkowy lub wątrobowy odgrywa nieznaczną rolę w procesie eliminacji. Ponieważ pegfilgrastym jest białkiem eliminowanym w neutrofilach, to nie oczekuje się wiązania z innymi białkami lub interakcji z innymi lekami [30].

W badaniach skuteczności pierwszorzędowym punktem końcowym — w porównaniu z filgrastymem (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d.; leki podawano od 2. dnia chemioterapii) — był czas trwania ciężkiej neutropenii (DSN, *duration of severe neutropenia*), który był znamienne krótszy w grupie leczonej pegfilgrastymem w dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (1,5 dnia *v.* 2,2 dnia), a w przypadku dawki 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. był taki sam, jak w przypadku codziennego podawania filgrastymu. Obserwując czas trwania DSN po różnych dawkach pegfilgrastymu stosowanego jednorazowo, stwierdzono, że jeszcze przy dawce 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. wynik był gorszy w porównaniu z filgrastymem (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d.) i dopiero przy dawce

100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (odpowiadającej 6 mg — podanie podskórne) czas trwania DSN przekraczał 3 dni (15,2% v. 28% u leczonych filgrastymem). Na większą skuteczność pegfilgrastymu w dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (jednorazowo) — w porównaniu z filgrastymem (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d.) — wskazuje czas (mediana) pełnego powrotu liczby neutrofilii (9 dni w przypadku pegfilgrastymu i 10 dni po filgrastymie; czas ten po 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. pegfilgrastymu wynosił 12 dni). Z kolei gorączka neutropeniczna występowała u 26%, 15% i 11% chorych otrzymujących, odpowiednio, 30, 60 i 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. w porównaniu z 16% u leczonych filgrastymem. Badania pozwoliły na ustalenie najmniejszej dawki pegfilgrastymu (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., 6 mg, podskórnie), która jest statystycznie bardziej skuteczna od codziennego stosowania filgrastymu (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d.). Prawdopodobnie wybór tej dawki był kluczowy w uzyskaniu wybiórczego działania na komórki progenitorowe neutrofilii, gwarantującej właściwą ekspozycję na lek. Dawkę tę zastosowano w potwierdzających badaniach III fazy.

Były to badania z podwójnie ślełą próbą, w których porównywano pojedynczą dawkę pegfilgrastymu (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podskórnie) z wielokrotnym podaniem filgrastymu u chorych z rakiem piersi o II lub III/IV stopniu zaawansowania, leczonych doksorubicyną i docetakselem. Wykazano, że pegfilgrastym nie jest mniej skuteczny od filgrastymu przy założeniu, że średnia różnica (z 95-proc. CI) w czasie trwania DSN jest mniejsza niż 1 dzień. Warunki badań były bardzo rygorystyczne; badane grupy były właściwie zrównoważone, a ocena dotyczyła wyłącznie chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali lek i nie stwierdzono u nich żadnego odstępstwa od protokołu badania. Obok analizy *per protocol*, analiza zgodna z założeniem (ITT, *intent-to-treat*) potwierdziła zgodność wyników. W sumie w dwóch badaniach objęto leczeniem ponad 450 chorych, a pierwszorzędnym punktem końcowym był czas trwania DSN w pierwszym cyklu chemioterapii (cele drugorzędowe — czas trwania w cyklach chemioterapii od 2. do 4., najniższy poziom liczby neutrofilii w cyklach od 1. do 4., częstość występowania gorączki neutropenicznej, czas powrotu liczby neutrofilii w cyklach od 2. do 4., mediana spadku liczby neutrofilii). Wyniki wykazały, że pegfilgrastym nie był mniej skuteczny od filgrastymu, a różnice w czasie trwania DSN wynosiły mniej niż 1 dzień i były bliskie zeru. Masa ciała chorych (w badaniu uczestniczyły również osoby z masą ciała > 100 kg) nie wpływała na obserwowane wyniki. Różnica w występowaniu gorączki neutropenicznej była znamienna i wy-

siła 9% (18% — filgrastym i 9% — pegfilgrastym). W zakresie innych punktów końcowych (częstość infekcji, stosowanie antybiotyków) wyniki były porównywalne w obu grupach [30, 33].

W randomizowanym porównaniu z placebo (465 chorych) pegfilgrastym (463 chorych) statystycznie znamienne zmniejszał częstość gorączki neutropenicznej (1% — pegfilgrastym i 17% — placebo), liczbę hospitalizacji spowodowanych gorączką neutropeniczną i konieczność stosowania antybiotyków [34].

Green i wsp. [35] w badaniu z randomizacją u 157 chorych poddawanych chemioterapii wykazali, że jednorazowe podanie 6 mg peglifgrastymu (odpowiadające dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) ma podobną skuteczność do filgrastymu (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., wielokrotnie) w podtrzymaniu liczby neutrofilii.

Bezpieczeństwo

W praktyce klinicznej najważniejsza jest ocena proporcji ryzyka do korzyści, czyli ocena występowania działań niepożądanych w porównaniu z efektami klinicznymi. Ogółem pegfilgrastym w badaniach przedrejestracyjnych zastosowano u 465 chorych, a filgrastym (w porównywalnych grupach) u 331 chorych. Bardzo istotna jest dawka leku zgodnie z twierdzeniem Paracelsusa, że „[...] wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną. *Dosis sola facit venenum*” [36]. Czynnikiem wzrostu, jakim jest G-CSF, nie jest obojętny dla ustroju — jak każda cytokina pobudza komórki do replikacji i w większych dawkach, powodujących większą ekspozycję ustroju na lek, może — przynajmniej teoretycznie — działać proliferacyjnie na komórki innych układów niż układu krwiotwórczego. Przewaga pegfilgrastymu nad filgrastymem zależy od dawki — jest statystycznie wyraźna w przypadku zastosowaniu pegfilgrastymu w dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., czyli 6 mg w jednorazowej dawce (mniejsze dawki nie działają silniej od filgrastymu stosowanego wielokrotnie w dawce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d., natomiast większe dawki pegfilgrastymu — zgodnie z zasadą Paracelsusa — mogłyby być niekorzystne).

W przypadku stosowania pegfilgrastymu w pojedynczej dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. (6 mg) lub filgrastymu wielokrotnie w dawce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę stwierdzono, że oba leki wywołują ból mięśni (6% i 8%, odpowiednio), ból stawów (7% i 6%), bóle głowy (5% i 4%) i ból w miejscu wstrzyknięcia (10% i 3%).

Charakterystyczne dla leczenia za pomocą G-CSF są bóle kości. Retrospektywna analiza obejmująca 7 badań z losowym doбором cho-

rych, w których porównano jednorazowe podanie pegfilgrastymu (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. lub 6 mg) z wielokrotnym podaniem filgrastymu (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d.) lub pegfilgrastymu z grupą niepoddaną terapii tym lekiem (5 badań) oraz 23 badania interwencyjne z randomizacją lub bez losowego doboru, wykazała, że częstość występowania bólu kości (w 1. cyklu chemioterapii) w grupie otrzymującej pegfilgrastym jest niewiele mniejsza od częstości występującej po filgrastymie (62,3% v. 66,1%) [37]. Bóle kości po pegfilgrastymie (32,7% chorych) występują częściej niż u osób, które go nie otrzymały (23%). Każda z obu grup obejmowała ponad 1100 chorych [30, 37]. Prawdopodobnie częściej obserwowany ból kości po pegfilgrastymie wiąże się z pobudzeniem produkcji neutrofilów w szpiku kostnym pod wpływem G-CSF (odzwierciedlenie „prowzrostowego” działania G-CSF). Dla pełnego obrazu bezpieczeństwa trzeba dodać, że żaden z chorych nie wycofał się z opisywanych badań z powodu bólów kości, a ogólnie z badań wycofało się 7% chorych z każdej grupy z powodu choroby podstawowej. Sześciu z 465 chorych leczonych pegfilgrastymem zmarło, natomiast w grupie leczonej filgrastymem — 9 spośród 331. Tylko jeden zgon uznano za związany z leczeniem filgrastymem [30].

Ocena ogólna

Pegfilgrastym został wprowadzony do zapobiegania neutropenii w Stanach Zjednoczonych i w Europie w 2002 roku. Obok wyników obserwacji przedklinicznych podstawą rejestracji było 6 badań klinicznych przeprowadzonych u chorych na raka piersi (2 badania typu *non-inferiority*). W badaniach porównywano jednorazowe podanie pegfilgrastymu z wielokrotnym stosowaniem filgrastymu. W przypadku obu leków działania niepożądane miały podobny charakter. Na podstawie oceny proporcji ryzyka do korzyści pegfilgrastym zarejestrowano w wyniku rekomendacji komitetu decydującego o rejestracji (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), złożonego z przedstawicieli krajów członkowskich Unii Europejskiej, z następującym wskazaniem: „Skrócenie czasu trwania neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)” [30].

Lipefilgrastym

W 2013 roku Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicine Agency*), większością

głosów komitetu CHMP, zdecydowała, że „stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do czasu trwania neutropenii i występowania gorączki neutropenicznej u chorych stosujących cytostatyki w chorobach nowotworowych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) jest dodatni” i lek zarejestrowano.

Lipefilgrastym jest lekiem wzorowanym na produkcie leczniczym pegfilgrastym. Chociaż w produkcji lipefilgrastymu punktem wyjścia jest wytworzenie filgrastymu metodą inżynierii genetycznej (podobnie jak w pegfilgrastymie z wykorzystaniem plazmidu *Escherichia coli*), to odmienna jest pegylacja. Lipefilgrastymu nie zarejestrowano jako leku biopodobnego, a jego rejestrację oparto na nieopublikowanych (z wyjątkiem doniesień zjazdowych) badaniach klinicznych [38] i jednym opublikowanym badaniem *non-inferiority* z aktywną kontrolą pegfilgrastymem [39].

Skuteczność

W badaniach klinicznych, w których porównywano lipefilgrastym z pegfilgrastymem, stwierdzono, że czas trwania DSN w pierwszym cyklu chemioterapii w przypadku pegfilgrastymu wynosi $0,8 \pm 0,9$ dnia, a w przypadku lipefilgrastymu $0,7 \pm 0,9$ dnia. Na podstawie modelu regresji Poissona odrzucono hipotezę zerową, zgodnie z którą lipefilgrastym jest gorszy od pegfilgrastymu [39]. Częstość występowania gorączki neutropenicznej podczas stosowania lipefilgrastymu była podobna do obserwowanej po pegfilgrastymie. Ponadto wyniki trzech badań dowiodły, że własności farmakodynamiczne lipefilgrastymu i pegfilgrastymu są podobne, co było podstawą rejestracji leku [38].

Bezpieczeństwo

Jak wspomniano, G-CSF nie jest obojętny dla ustroju, ponieważ może — przynajmniej teoretycznie — pobudzać proliferację komórek z receptorem dla G-CSF. Stąd obawa, że lipefilgrastym (podobnie do innych postaci G-CSF) może nasilać rozwój choroby podstawowej i zwiększać śmiertelność. Rzeczywiście, w badaniu XM22-04, w którym porównywano lipefilgrastym z placebo u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, wykazano — w stosunku do placebo — wzrost śmiertelności w grupie otrzymującej lipefilgrastym w 30. dniu (7,2% w grupie przyjmującej placebo i 12,5% w grupie otrzymującej lipefilgrastym), wzrost śmiertelności w wyniku progresji choroby (placebo 1,6%; lipefilgrastym 5,6%) i progresję choroby (odpowiednio 13,6% v. 19,4%) [38]. Zgodnie z tym średni czas do progresji był krótszy w grupie

leczonej lipegfilgrastymem w stosunku do otrzymujących placebo (41,7 dnia *v.* 58,8 dnia). Jednak dane dotyczące progresji choroby z 360. dnia obserwacji nie wykazały różnicy między lipegfilgrastymem i placebo. Ponadto, jak twierdzą autorzy badania EPAR [38], progresji choroby nie oceniano systematycznie i ocena taka nie była zaplanowana w protokole badania. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera — opisujące zgony obserwowanych osób — rozchodziły się wcześniej (przeżycie było większe) w grupie przyjmującej placebo, a następnie łączyły się w 6.–8. miesiącu obserwacji, co zresztą sugeruje stwierdzenie braku różnic w progresji choroby z 360. dnia obserwacji. Wielkość ilorazu szans (OR, *odds ratio*) sugeruje, że różnice między krzywymi przeżywalności nie były znamienne [38].

Autorzy badania EPAR [38] sugerują, że różnice w zakresie śmiertelności mogą wynikać z braku równowagi między badanymi grupami (nowotwory u chorych otrzymujących lek były bardziej zaawansowane niż u osób z grupy przyjmującej placebo) lub obserwowane zwiększenie śmiertelności w pierwszych miesiącach może wynikać z odpowiedzi niewielkiej części chorych szczególnie podatnych na progresję choroby. Z jednej strony powyższe uwagi nie stanowią ostatecznego wyjaśnienia, a brak opublikowanych danych uniemożliwia weryfikację. Z drugiej strony autorzy raportu EPAR przypuszczają, że zbieranie danych klinicznych po wielu miesiącach obserwacji nie było tak rygorystyczne, jak w pierwszych miesiącach badania — w rzeczywistości liczba chorych utraconych z obserwacji po 275. dniu przekraczała 20%, co oznacza, że różnica pod względem śmiertelności na niekorzyść leku nadal mogła zachodzić. Należy dodać, że obliczenie OR z porównania dwóch krzywych przeżycia Kaplana-Meiera może być obarczone błędem, a ponieważ publikacja XM22-04 jest niedostępna, to nie sposób dokonać weryfikacji.

Ocena ogólna

Ekspresja receptorów dla G-CSF w komórkach nowotworu może powodować zwiększenie śmiertelności i progresję choroby podstawowej pod wpływem lipegfilgrastymu, co obserwowano w badaniu XM22-04. Wyjaśnienie może oznaczać efekt klasy — w podobny sposób powinny oddziaływać inne czynniki G-CSF. Jednak w badaniach porównawczych z placebo nie stwierdzono zwiększenia progresji choroby i śmiertelności po zastosowaniu pegfilgrastymu, filgrastymu czy lenograstymu. Prawdopodobnie wyjaśnienie kryje się w „fenomenie ekspozycji” na lek; według autorów raportu EPAR w badaniach prowadzonych wśród zdrowych

ochotników i chorych wykazano, że zarówno wartość AUC od zera do nieskończoności i C_{\max} po podaniu 6 mg lipegfilgrastymu są znamienne większe niż po zastosowaniu pegfilgrastymu w dawce 6 mg [38]. Wspomniane obserwacje cytowano w badaniu XM22-05 (randomizowane i równoległe porównanie zastosowania 6 mg lipegfilgrastymu oraz 6 mg pegfilgrastymu u zdrowych ochotników w celu oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki — nieopublikowane), w którym stwierdzono, że $AUC_{0-\infty}$ i C_{\max} były (odpowiednio) o około 64% i 36% większe po podaniu lipegfilgrastymu niż po podaniu pegfilgrastymu. Bardzo duża zmiana w zakresie ekspozycji narządów na lek wskazuje, że ekspozycja ta po lipegfilgrastymie (6 mg) jest większa i nie jest równoważna z ekspozycją osiąganą po pegfilgrastymie (6 mg). W badaniu XM22-02-INT u chorych na raka piersi dowiedziono, że ekspozycja na lek po podaniu 6 mg pegfilgrastymu była nawet niższa od ekspozycji na lipegfilgrastym uzyskanej po zastosowaniu 4,5 mg lipegfilgrastymu [38]. Nie ulega więc wątpliwości, że ekspozycja ustroju na 6-miligramowe dawki w przypadku obu leków nie jest równoważna. Większa ekspozycja skutkuje znamienne silniejszym wpływem lipegfilgrastymu na liczbę neutrofilów, liczbę komórek CD34 (progenitorowych) — zarówno bezwzględnie, jak i mierzoną powierzchnią efektu, jak to wykazano w randomizowanym badaniu XM22-01, w którym porównano różne dawki lipegfilgrastymu z dawką 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. pegfilgrastymu u zdrowych ochotników. Oznacza to znacznie przedłużone oddziaływanie lipegfilgrastymu na receptor G-CSF. Dane te sugerują, że dawka 6 mg lipegfilgrastymu nie jest pod względem skutków równoważna z dawką 6 mg pegfilgrastymu, co nie pozostaje w sprzeczności z wnioskiem, że „lipegfilgrastym nie jest gorszy od pegfilgrastymu”, ale oznacza równocześnie, że oba leki nie są równoważne. Kluczem do zrozumienia różnicy jest znamienne większa ekspozycja na lek po lipegfilgrastymie.

Zmiana w zakresie ekspozycji na lek może być wynikiem wolniejszej eliminacji lipegfilgrastymu, na co wskazują dłuższy okres półtrwania i dłuższy średni czas pozostawania w ustroju, stwierdzone w badaniu XM22-01. Z kolei wolniejsza eliminacja lipegfilgrastymu może wynikać z mniejszego udziału nerek w klirensie lipegfilgrastymu niż pegfilgrastymu i, choć ten udział w porównaniu z eliminacją przez neutrofile jest niewielki, to jednak klirens nerkowy w porównaniu z całkowitym klirensiem ustrojowym w odniesieniu do lipegfilgrastymu wynosi 0,954%, natomiast w przypadku pegfilgrastymu osiąga 38% [38]. Przyczyną wolniejszej

eliminacji lipegfilgrastymu może też być wolniejsza — w porównaniu z pegfilgrastymem — degradacja tego leku przez elastazę ludzkich neutrofilów [38].

Wyniki badania XM22-04 są ważne ze względu na istotne wątpliwości, które wyraziła mniejszość członków CHMP i — mimo że ich zdanie pominięto w raporcie [38] — właśnie pod ich wpływem CHMP zażądała, aby do 30 czerwca 2017 roku producent lipegfilgrastymu przedstawił kliniczne dane dotyczące ryzyka progresji choroby i wzrostu śmiertelności po zastosowaniu lipegfilgrastymu u osób poddawanych chemioterapii przeciwnowotworowej. Ryzyko ma być ocenione w stosunku do placebo i aktywnej kontroli [38] (np. pegfilgrastym) u chorych wrażliwych na „pronowotworowe” działanie leku.

Immunogenność filgrastymu, pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu

Jednym z czynników, który wyróżnia rekombinowane białka (w odróżnieniu od leków odtworczych), stosowane w leczeniu, jest ich zdolność do generowania odpowiedzi immunologicznej. Odpowiedź immunologiczna (wytworzenie przeciwciał neutralizujących działanie leku) może być niebezpieczna dla chorych, ponieważ wspomniane przeciwciała są skierowane także na endogenne białka. Dlatego ocena immunogenności jest jednym z najważniejszych elementów rejestracji leków opartych na strukturze białka. Pierwszy czynnik wzrostu megakariocytów wytworzony przez firmę *Amgen* wycofano w 1998 roku podczas badań III fazy, ponieważ pobudzał powstawanie neutralizujących przeciwciał. Dopiero filgrastym okazał się bezpieczny — wykryto obecność zaledwie 3% przeciwciał niewykazujących własności neutralizujących. W badaniach klinicznych pegfilgrastymu nie wykazano obecności neutralizujących przeciwciał [30].

Dane dotyczące lipegfilgrastymu również są zadawalające. W sześciu badaniach klinicznych obejmujących 579 chorych przejściowe pojawienie się przeciwciał skierowanych na lek stwierdzono u 15 osób i tylko u jednej — trwała obecność tych przeciwciał bez aktywności neutralizującej i bez zmiany skuteczności lipegfilgrastymu. Dla porównania, w badaniu pegfilgrastymu u 7 spośród 188 chorych obserwowano przejściowe pojawienie się przeciwciał. Zarówno u osób, którym podano lipegfilgrastym, jak i u otrzymujących pegfilgrastym nie pojawiały się neutralizujące przeciwciała

skierowane przeciwko obu lekom. W sumie potwierdzona częstość występowania przeciwciał w przypadku lipegfilgrastymu wynosiła 2,7%, pegfilgrastymu 3,72%, placebo zaś 2,48% [30, 38].

Podsumowanie

Wyniki badań nieopublikowanych i przedstawionych w EPAR [38] oraz zgromadzona wiedza na temat czynnika G-CSF i jego receptora [20, 21, 24, 26] wskazują, że:

- mechanizm pobudzania receptora dla G-CSF jest efektem klasy w odniesieniu do wszystkich czynników G-CSF stosowanych w leczeniu;
 - w przypadku lipegfilgrastymu mechanizm ten przypuszczalnie może odpowiadać za obserwowany wzrost progresji i śmiertelności w niektórych typach nowotworów (np. obserwacje u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca);
 - ekspozycja ustroju na lipegfilgrastym w dawce 6 mg jest dużo większa od ekspozycji na pegfilgrastym w dawce 6 mg, co prawdopodobnie odpowiada za obserwowane różnice kliniczne;
 - większa ekspozycja może być wynikiem wolniejszej degradacji lipegfilgrastymu w neutrofilach lub (i) mniejszej eliminacji przez nerki.
- Gdyby Paracelsus żył obecnie, to niewykluczone, że w swoim twierdzeniu „Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną” słowo ‘dawka’ zastąpiłby określeniem ‘ekspozycja’. W czasach Paracelsusa (ok. 500 lat temu) nie oznaczano stężenia leków we krwi i błędnie zakładano, że wszystko, co połknięte, dostaje się do ustroju.

Piśmiennictwo

1. Hajdu S.I. A note from history: the discovery of blood cells. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2003; 33: 237–238.
2. Caggiano V, Weiss R.V, Rickert T.S., Linde-Zwirble W.T. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916–1924.
3. Kaushansky K. Mechanism of disease. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2034–2045.
4. Crawford J., Ozer H., Stoller R. i wsp. 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: 164–170.
5. Trillet-Lenoir V, Green J., Manegold C. i wsp. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 1993; 29A: 319–324.

6. Khan S., Dhadda A., Fyfe D., Sundar S. Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumors. *Eur. J. Cancer Care* 2008; 17: 19–25.
7. Bosly A., Bron D., Van Hoof A. i wsp. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patient treated with CHOP. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 277–283.
8. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. 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: 3158–3167.
9. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
10. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3187–3205.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guideline in Oncology: myeloid growth factors. 2011; 1-5-2010.
12. Masters S.B. Agents used in anemias; hematopoietic growth factors. W: Katzung B.G. (red.). *Basic & clinical pharmacology*. Lange Medical Books, New York 2004: 581–600.
13. Vetulani J. Receptory i wtórne przekaźniki. W: Kostowski W, Herman Z. (red.). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. PZWL, Warszawa 2003: 64–93.
14. Aaronson D.S., Horvath C.M. A road map for those who know JAK–STAT. *Science* 2002; 296: 1653–1655.
15. Calhoun D.A., Donnelly W.H. Jr, Du Y. i wsp. Distribution of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF-receptor mRNA and protein in the human fetus. *Pediatric Res.* 1999; 46: 333–338.
16. Harada M., Qin Y., Takano H. i wsp. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the JAK–STAT pathway in cardiomyocytes. *Nature Med.* 2005; 11: 305–311.
17. Avalos B.R., Gasson J.C., Hedvat C. i wsp. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hematopoietic cells and small cell lung cancer cell lines. *Blood* 1990; 75: 851–857.
18. Tada M., Diserens A.C., Desbaillets I., de Tribolet N. Analysis of cytokine receptor messenger RNA expression in human glioblastoma cells and normal astrocytes by reverse-transcription polymerase chain reaction. *J. Neurosurg.* 1994; 80: 1063–1073.
19. Tachibana M., Miyakawa A., Uchida A. i wsp. Granulocyte colony-stimulating factor receptor expression on human transitional cell carcinoma of the bladder. *Br. J. Cancer* 1997; 75: 1489–1496.
20. Turalic H., Deamant E.D., Reese J.H. Paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor in a bladder carcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2006; 40: 429–432.
21. Stathopoulos G.P., Armakolas A., Tranga T. i wsp. Granulocyte colony-stimulating factor expression as a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.* 2011; 25: 1541–1544.
22. Kowanetz M., Wu X., Lee J. i wsp. Granulocyte-colony stimulating factor promotes lung metastasis through mobilization of Ly6G+Ly6C+ granulocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 21248–21255.
23. Bahar B., Acedil Ayc Iota B., Coskun U. i wsp. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and macrophage colony stimulating factor (M-CSF) as potential tumor markers in non small cell lung cancer diagnosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010; 11: 709–712.
24. Wang J., Yao L., Zhao S. i wsp. Granulocyte-colony stimulating factor promotes proliferation, migration and invasion in glioma cells. *Cancer Biol. Ther.* 2012; 13: 389–400.
25. Fujiwara Y., Yamazaki O., Takatsuka S., Kaizaki R., Inoue T. Granulocyte colony-stimulating factor-producing ascending colon cancer as indicated by histopathological findings: report of a case. *Osaka City Med. J.* 2011; 57: 79–84.
26. Aliper A.A., Frieden-Korovkina V.P., Buzdin A. i wsp. A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers. *Cancer Med.* 2014; 2: 1–10.
27. Kuwabara T., Ishikawa Y., Kobayashi H., Kobayashi S., Sugiyama Y. Renal clearance of recombinant granulocyte colony-stimulating factor, nartograstim, in rats. *Pharm. Res.* 1995; 12: 1466–1469.
28. Fukuda M., Oka M., Ishida Y. i wsp. Effects of renal function on pharmacokinetics of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in lung cancer patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1947–1951.
29. Abuchowski A., McCoy J.R., Palczuk N.C., van Es T., Davis F.F. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *J. Biol. Chem.* 1977; 252: 3582–3586.
30. EPAR Neulasta. Scientific discussion. EMEA 2004: 1–16 (dostępne *on-line*: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000420/WC500025941.pdf)
31. Fielder P.J., Hass P., Nagel M. i wsp. Human platelets as a model for the binding and degradation of thrombopoietin. *Blood* 1997; 89: 2782–2788.
32. Li W., Stanley E.R. Role of dimerization and modification of the CSF-1 receptor in its activation and internalization during CSF-1 response. *EMBO J.* 1991; 10: 277–281.
33. Holmes F.A., Jones S.E., O’Shaughnessy J. i wsp. 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: 903–909.
34. Neulasta. Charakterystyka Produktu Leczniczego (dostępne *on-line*: http://leki.urpl.gov.pl/files/Neulasta_6.pdf. www.urpl.gov.pl)
35. Green M.D., Koehl H., Baselga J. i wsp. 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: 29–35.

36. Haggard H.W. Devils, drugs, and doctors. The story of the science of healing from medicine-man to doctor. W. Heinemann (Medical Books) Ltd. London. Copyright 1929, by Harper and Brothers.
37. Gregory S.A., Schwartzberg L.S., Mo M., Sierra J., Vogel C. Evaluation of reported bone pain in cancer patients receiving chemotherapy in pegfilgrastim clinical trials: a retrospective analysis. *Commun. Oncol.* 2010; 7: 297–308.
38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. EMA/371234/2013. European Medicines Agency, London 2013: 1–108.
39. Bondarenko I., Gladkov O.A., Elaesser R., Buchner A., Bias P. 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.

Przesłanki do wyboru czynnika pobudzającego granulopoezę w celu zastosowania w profilaktyce gorączki neutropenicznej po chemioterapii u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. Stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie hematoonkologii powstałe podczas spotkania na zaproszenie firmy Amgen

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek¹, Sebastian Giebel², Iwona Hus³, Wiesław W. Jędrzejczak¹,
Janusz Meder⁴, Jan Walewski⁴, Krzysztof Warzocha⁵, Jan Maciej Zaucha⁶

¹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

³Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁵Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁶Oddział Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK, Gdynia

Wprowadzenie

Strategią postępowania w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia neutropenii i jej powikłań jest stosowanie czynników pobudzających granulopoezę (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). W aktualnych wytycznych EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) zaleca się profilaktyczne podawanie G-CSF po zakończeniu chemioterapii, o ile całkowite ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej (FN, *febrile neutropenia*) przekracza 20%. Ryzyko wystąpienia FN powinno się oceniać przed każdym cyklem chemioterapii.

Celem stosowania preparatów G-CSF jest: zapobieganie wystąpieniu powikłań neutropenii, w tym powikłań infekcyjnych i ich następstw, skró-

cenie czasu hospitalizacji, umożliwienie leczenia dawką o odpowiedniej intensywności i optymalnej skuteczności [1].

W zapobieganiu wystąpieniu powikłań neutropenii obecnie dostępne są trzy rodzaje G-CSF:

- filgrastym (*Neupogen*[®], *Nivestim*[®], *Tevagrastim*[®], *Zarzio*[®]);
- pegfilgrastym (*Neulasta*[®]);
- lipegfilgrastym (*Lonquex*[®]).

Filgrastym

Filgrastym jest rekombinowanym ludzkim G-CSF stosowanym w celu skrócenia okresu neutropenii oraz zmniejszenia częstości występowania FN u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem

białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych). Podobnie jak endogeny G-CSF stymuluje przeżycie i proliferację niedojrzałych komórek prekursorowych hematopojezy oraz różnicowanie się komórek progenitorowych w kierunku granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii). Ponadto powoduje przechodzenie (mobilizację) komórek prekursorowych hematopojezy ze szpiku kostnego do krwi obwodowej [2, 3].

Pegylacja jest procesem przyłączania glikolu polietylenowego (PEG, *polyethylene glycol*) do cząsteczki białka. W efekcie zmieniają się wielkość cząsteczki oraz jej właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a w rezultacie wydłuża się okres półtrwania przez opóźnienie eliminacji leku [4].

Pegfilgrastym

Pegfilgrastym powstaje poprzez kowalencyjne związanie cząsteczki PEG o masie 20 kDa z N-końcową resztą metioniny w cząsteczce ludzkiego filgrastymu. Wskutek mniejszego klirensu nerkowego pegfilgrastym cechuje się dłuższym niż filgrastym okresem półtrwania. Dowiedziono, że pegfilgrastym i filgrastym charakteryzują się identycznym sposobem działania — powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania. Na podstawie badań aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej wykazano, że granulocyty obojętnochłonne wytwarzane po podaniu pegfilgrastymu wykazują prawidłową lub wzmożoną aktywność, podobnie jak po podaniu filgrastymu. Ze względu na wielkość cząsteczki główną drogą eliminacji pegfilgrastymu jest klirens granulocytów obojętnochłonnych. Zgodnie z mechanizmem autoregulacji klirensu stężenie pegfilgrastymu w surowicy szybko się obniża z początkiem odnowy liczby granulocytów obojętnochłonnych [5].

Lipegfilgrastym

Lipegfilgrastym otrzymuje się w wyniku kowalencyjnego związania cząsteczki PEG o masie 20 kDa, ale za pomocą wiązania glikozydowego z resztą treoniny w pozycji 134 (Thr134) cząsteczki G-CSF, naturalnie zdolną do wytwarzania wiązań O-glikozydowych. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF, jak filgrastym i pegfilgrastym [6].

Różnice między pegylowanymi preparatami G-CSF

Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wydała pozwolenie na

dopuszczenie do obrotu pegfilgrastymu 22 sierpnia 2002 roku, a lipegfilgrastymu — 25 lipca 2013 roku. Zgodnie z charakterystykami tych produktów leczniczych wskazania do ich stosowania są w obu przypadkach jednakowe i są to: „skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej/neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej/nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)”. Dane odnoszące się do dawkowania również są jednakowe: „zaleca się stosowanie jednej dawki zawierającej 6 mg produktu *Neulasta*/lipegfilgrastymu (jedna ampulkostrzykawka) w każdym cyklu chemioterapii. Lek należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym, około 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej” [5, 6].

Ponad 10-letnia różnica w czasie, który upłynął do rejestracji produktów, znajduje odzwierciedlenie w ilości dostępnych danych i liczbie publikacji naukowych. Po wprowadzeniu terminu „pegfilgrastim” do bazy danych *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) pojawia się lista 482 dostępnych artykułów, natomiast po wprowadzeniu hasła „lipegfilgrastim” lub „XM22” (początkowo stosowane oznaczenie lipegfilgrastymu) — tylko jeden artykuł (dostęp uzyskano 11.05.2014 r.). Po zawężeniu poszukiwania wyłącznie do badań klinicznych proporcja wynosi 137 do 1, odpowiednio, w odniesieniu do pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu.

Skuteczność pegfilgrastymu pod względem celów rejestracyjnych leku oceniano w dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem chorych na raka piersi w II–IV stopniu zaawansowania poddawanych chemioterapii mielosupresyjnej docetakselem i docetakselem oraz w randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów poddanych chemioterapii indukcyjnej z powodu ostrej białaczki szpikowej. Zastosowanie pegfilgrastymu w jednej dawce na cykl skróciło czas trwania neutropenii i częstość występowania neutropenii z gorączką przynajmniej w takim samym stopniu, jak codzienne podawanie filgrastymu [5, 7–9].

Działanie leku oceniano również w kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 928 chorych na raka piersi poddanych chemioterapii o umiarkowanym (10–20%) ryzyku wystąpienia FN (docetaksel w dawce 100 mg/m² p.c. co 3 tygodnie przez 4 cykle). Gorączka neutropeniczna występowała

znacząco rzadziej u pacjentów leczonych pegfilgrastymem niż u otrzymujących placebo (odpowiednio 1% v. 17%; $p < 0,001$). Odnotowano znaczącą redukcję liczby przypadków hospitalizacji i podawania dożylnie leków przeciw zakażeniom związanym z klinicznie zdiagnozowaną FN [10]. Istnieje wiele doniesień dotyczących stosowania pegfilgrastymu w leczeniu chłoniaków (w skojarzeniu z chemioterapią CHOP [cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon], R-CHOP [rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon], ESHAP [etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna], ABVD [adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna], BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)) oraz mniejsza liczba doniesień dotyczących leczenia białaczek [11–19].

Efektywność pegfilgrastymu oceniano również za pomocą metaanaliz. Na podstawie danych 617 pacjentów uczestniczących w randomizowanych, kontrolowanych badaniach porównawczych [20] stwierdzono, że ryzyko względne wystąpienia FN u pacjentów otrzymujących pegfilgrastym w porównaniu z filgrastymem wynosi 0,64. W późniejszej analizie porównawczej [21] oceniono, że w przypadku stosowania pegfilgrastymu ($n = 315$) w porównaniu z filgrastymem ($n = 291$) ryzyko względne wystąpienia FN wynosi 0,66. Liczba przypadków FN wśród pacjentów otrzymujących pegfilgrastym jest zatem o 1/3 mniejsza niż wśród przyjmujących filgrastym [20, 21].

W przypadku lipegfilgrastymu ($n = 101$) dostępne są dane z zaledwie jednego opublikowanego badania dotyczącego porównania z pegfilgrastymem ($n = 101$) u pacjentek z rakiem piersi. W odniesieniu do głównego punktu końcowego, tj. czasu trwania ciężkiej neutropenii podczas 1. cyklu chemioterapii, nie stwierdzono różnic między ocenianymi preparatami pegylowanego filgrastymu. Podobnie nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do częstości występowania FN ani wymagających leczenia działań niepożądanych [22]. Można zatem twierdzić, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu są porównywalne, co jednak w przypadku pegfilgrastymu można oszacować w sposób znacząco bardziej rzetelny ze względu na znacznie lepiej udokumentowane działanie leku. Ponadto nie są dostępne badania dotyczące zastosowania lipegfilgrastymu u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego.

Dodatkowe informacje na temat lipegfilgrastymu można pozyskać z udostępnionej przez

EMA w ramach *Assessment Report* dokumentacji przedłożonej wraz z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (EMA/371234/2013). Oprócz danych ze wspomnianego wyżej badania [22] informacje te obejmują również wyniki trzech badań I fazy dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki, jak również wyniki badania nad optymalną dawką i kolejnego badania klinicznego z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) poddanych chemioterapii złożonej z cisplatyny i etopozydu o umiarkowanym (10–20%) ryzyku wystąpienia FN.

W badaniu z udziałem chorych na NSCLC porównywano lipegfilgrastym z placebo. Częstość występowania FN podczas 1. cyklu chemioterapii — główny punkt końcowy badania — wyniosła 2,4% u chorych otrzymujących lipegfilgrastym ($n = 248$) i 5,6% u chorych otrzymujących placebo ($n = 125$); różnica ta nie była znamienne statystycznie. Podobnie niewielką różnicę obserwowano w kolejnych 3 cyklach. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, takich jak na przykład czas trwania lub częstość występowania ciężkiej neutropenii, lipegfilgrastym był istotnie bardziej skuteczny niż placebo.

Po 360-dniowym okresie obserwacji ogólna częstość zgonów była podobna w grupie otrzymującej placebo i w grupie leczonej lipegfilgrastymem (44,8% i 44,0%; populacja badana pod względem bezpieczeństwa) [6, 23].

Ze względu na niewielką ilość danych, ich siłę dowodową oraz wyniki EMA oznaczyła *Lonquex*[®] „czarnym trójkątem”, nakładając tym samym dodatkowe restrykcje związane z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania tego leku u chorych. Do wspomnianych restrykcji należały okresowo aktualizowane sprawozdania, program zarządzania ryzykiem oraz dostarczenie do 30 czerwca 2017 roku wyników badania klinicznego nad ryzykiem progresji choroby i śmiertelności związanej ze stosowaniem lipegfilgrastymu w porównaniu z pegfilgrastymem i placebo. W związku z tym w praktyce klinicznej lekarz jest zobowiązany do odnotowania nazwy handlowej i numeru serii w dokumentacji pacjenta przy zastosowaniu leku [6].

Na wątpliwości dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem leku *Lonquex*[®], wynikające ze wspomnianych badań klinicznych i zaznaczone przez EMA w dokumentacji rejestracyjnej leku, zwrócił także uwagę Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, rekomendując ograniczenie stosowania tego leku jedynie do warunków szpitalnych [24].

Podsumowanie

Przedstawione dane wskazują, że lipegfilgrastym i pegfilgrastym mogą wykazywać porównywalną skuteczność w zakresie zapobiegania powikłaniom chemioterapii związanym z neutropenią. Jednak nie wszystkie wskazania do stosowania lipegfilgrastymu zawarte w informacji o leku znajdują potwierdzenie w wynikach badań klinicznych. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegfilgrastymu są istotnie lepiej udokumentowane w publikacjach naukowych niż w przypadku lipegfilgrastymu.

Przy podejmowaniu decyzji o wyborze pegylowanego preparatu G-CSF należy rozważyć następujące okoliczności:

- lipegfilgrastym różni się od pegfilgrastymu budową cząsteczki i strukturą trzeciorzędową, co wiąże się z różnicami w zakresie biodostępności obu preparatów;
- dostępne publikowane dane wskazują na porównywalność skuteczności i bezpieczeństwa obu preparatów w zastosowaniu w profilaktyce gorączki w neutropenii po chemioterapii;
- dostępne publikowane dane dotyczące lipegfilgrastymu są ograniczone pod względem liczby chorych, zakresu wskazań oraz czasu obserwacji chorych, co wiąże się z koniecznością dodatkowego monitorowania leczenia tym preparatem w celu szybkiego zidentyfikowania ewentualnych nowych informacji o bezpieczeństwie.

Niniejsze stanowisko opracowano na podstawie dostępnych obecnie danych na temat obu leków.

Piśmiennictwo

1. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp.; European Organization for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
2. Frampton J.E., Lee C.R., Faulds D. Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs* 1994; 48: 731–760.
3. Neupogen; Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Harris J.M., Martin N.E., Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40: 539–551.
5. Neulasta; Charakterystyka Produktu Leczniczego.
6. Longuex; Charakterystyka Produktu Leczniczego.
7. Holmes F.A., Jones S.E., O'Shaughnessy J. i wsp. 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: 903–909.
8. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. i wsp. 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: 727–731.
9. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. i wsp. 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: 29–35.
10. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. i wsp. 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: 1178–1184.
11. Brusamolino E., Rusconi C., Montalbetti L. i wsp. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 2006; 91: 496–502.
12. George S., Yunus F., Case D. i wsp. Fixed-dose pegfilgrastim is safe and allows neutrophil recovery in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44:1691–1696.
13. Grigg A., Solal-Celigny P., Hoskin P. i wsp. 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: 1503–1508.
14. Vose J.M., Crump M., Lazarus H. i wsp. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 514–519.
15. Brusamolino E., Rusconi C., Montalbetti L. i wsp. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 2006; 91: 496–502.
16. Engert A., Bredenfeld H., Döhner H. i wsp. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica* 2006; 91: 546–549.
17. Gibb A., Greystoke A., Ranson M. i wsp. A study to investigate dose escalation of doxorubicin in ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma incorporating biomarkers of response and toxicity. *Br. J. Cancer* 2013; 109: 2560–2565.
18. George B., Benson W., Hertzberg M.S. i wsp. A pilot study on the use of outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) and pegfilgrastim as a salvage and mobilizing regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 100–112.
19. Simona B., Cristina R., Luca N. i wsp. Single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy. *Transfus. Apher. Sci.* 2010; 43: 321–326.
20. Pinto L., Liu Z., Doan Q. i wsp. 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: 2283–2295.
21. Cooper K.L., Madan J., Whyte S., Stevenson M.D., Akehurst R.L. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 404.
22. Bondarenko I., Gladkov O.A., Elaesser R., Buchner A., Bias P. 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.
23. Assessment report, Lonquex; 30 May 2013, EMA/371234/2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
24. Rekomendacja nr 11/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lonquex, (lipegfilgrastimum), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg, 1 ampulko-strzykawką 0,6 ml, z urządzeniem zabezpieczającym we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).