

Vývoj využití pegylovaných růstových faktorů granulopoézy v klinické praxi – zkušenost onkologického centra od roku 2005

Trends of the use of pegylated granulopoiesis growth factors in clinical practice – single oncology centre experience since 2005

Vokurka S.^{1,2}, Kliment V.¹, Kulhánková J.¹, Votavová M.¹, Janková Z¹., Šorejs O.¹, Fiala O.¹, Fínek J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

² Centrum paliativní a podpůrné medicíny LF v Plzni UK

Souhrn

Východiska: Pegylované růstové faktory granulopoézy (pegylated granulocyte colony-stimulating factors – PGCSF), pegfilgrastim a lipegfilgrastim, mají zavedené indikace v profylaxi febrilní neutropenie (FN) po chemoterapii (CHT). Téměř dvě desetiletí od zavedení do praxe jsou příležitostí pro ověření vývoje jejich využití. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivní analýza jednoho centra; pacienti s alespoň jednou a pro ně první aplikací PGCSF v letech 2005–2020 (n = 1 794); porovnání charakteristik Historické skupiny (2005–2010, n = 214) oproti početně srovnatelné Recentní (rok 2019, n = 222). **Výsledky:** V období 2005–2020 bylo 1 794 pacientů s alespoň jednou první aplikací PGCSF. Historická skupina vs. Recentní: věk 50 (18–77) vs. 58 (23–84) let; ženy 79 vs. 66 %; dg. karcinom prsu a GIT 67 a 3 % vs. 29 a 25 %; primární profylaxe FN 45 vs. 62 %; CHT kurativní/neo-adjuvantní 75 vs. 61 %; CHT Q3W 94 vs. 53 %; CHT Q2W 2 vs. 36 %; CHT TAC/FEC/AC 57 vs. 25 %; FOLFOX/FOLFIRI ± anti-VEGF/-EGFR 0,5 vs. 16 % (vše uvedené p < 0,05); výskyt FN 4 vs. 0 %; leukopenie jako samostatný důvod vedoucí k odkladu CHT přes profylaktické podání PGCSF: 2,8 vs. 4,9 %; muskuloskeletální bolesti a artralgie 9 vs. 5 %; intolerance/alergie: 2 vs. 1 (vše uvedené statisticky n.s.). **Závěr:** V r. 2019 prokazujeme oproti letům 2005–2010 nárůst využití PGCSF s posunem k protokolům paliativní CHT a obecně méně rizikovým pro rozvoj FN. Účinnost a bezpečnost PGCSF odpovídaly závěrům z publikovaných studií. Podrobnější analýzy indikací u Q2W protokolů, obecně málo rizikových, či nečetných nestandardních situací mohou přinést další důležité poznatky a jsou tématy pro ideálně multicentrickou spolupráci.

Klíčová slova

pegfilgrastim – lipegfilgrastim – neutropenie – prevence – nežádoucí účinky

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň-Lochotín
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 6. 2024

Přijato/Accepted: 19. 9. 2024

doi: 10.48095/ccko2024S119

Summary

Background: Pegylated granulopoiesis growth factors (pegylated granulocyte colony-stimulating factors – PGCSF), pegfilgrastim and lipegfilgrastim, have established indications in the prophylaxis of febrile neutropenia (FN) after chemotherapy (CHT). Almost two decades after their introduction into practice, there is an opportunity to analyze their use development. **Patients and methods:** Retrospective and single centre analysis; patients with at least one and the first in their history application of PGCSF in 2005–2020 (N = 1,794); comparison of characteristics of the Historical group (2005–2010, N = 214) with the numerically comparable Recent group (2019, N = 222). **Results:** In the period 2005–2020, there were 1 794 patients with at least one first application of PGCSF. Historical group vs. Recent: age 50 (18–77) vs. 58 (23–84) years; women 79 vs. 66%; breast and gastrointestinal cancer 67 and 3% vs. 29 and 25% respectively; primary FN prophylaxis 45 vs. 62%; CHT curative/neo-adjuvant 75 vs. 61%; CHT Q3W 94 vs. 53%; CHT Q2W 2 vs. 36%; CHT TAC/FEC/AC 57 vs. 25%; FOLFOX/FOLFIRI ± anti-VEGF/-EGFR 0.5 vs. 16% (all P < 0.05); FN incidence 4 vs. 0%; leukopenia as a separate reason leading to postponement of CHT despite prophylactic administration of PGCSF: 2.8 vs. 4.9%; musculoskeletal pain and arthralgia 9 vs. 5%; intolerance/allergy: 2 vs. 1 (all statistically n.s.). **Conclusion:** In 2019, compared to 2005–2010, we show an increase in the use of PGCSF with a shift to palliative CHT protocols and generally less risky for the development of FN. The efficacy and safety of PGCSF were consistent with the conclusions of published studies. More detailed analyses of indications for Q2W protocols, generally low-risk or infrequent non-standard situations can bring other important insights and are topics for ideally multicenter cooperation.

Key words

pegfilgrastim – lipegfilgrastim – neutropenia – prevention – side effects

Úvod

Pegylované růstové faktory granulopoézy (pegylated granulocyte colony-stimulating factor – PGCSF), pegfilgrastim a lipegfilgrastim, jsou odbornými společnostmi a panely expertů doporučovány v profylaxi febrilní neutropenie (FN) po chemoterapii (CHT) s vyšším rizikem rozvoje FN $\geq 20\%$, nebo 10–19% s přidruženými riziky, jako jsou věk ≥ 65 , pokročilé onkologické onemocnění a komorbidity, předcházející CHT nebo radioterapie, chemoradioterapie, přítomná neutropenie, špatný výkonnostní či nutriční stav, chirurgické výkony a nezhojené rány, závažná poškození slizničních a kožních bariér. Aplikace PGCSF je doporučována za 24 a nejdéle 72 hod po CHT, a ne dříve než 14 dní před ní, obecně tedy pro CHT protokoly Q3W [1–6]. S ohledem na adherenci k léčbě je příklon preferovat místo filgrastimu denně po dobu 10–14 (resp. 11) dní spíše jednorázově PGCSF [5,6]. Biosimilární léčiva jsou považována za efektivní, bezpečná a cenově dostupnější [2–6]. PGCSF snižují riziko FN, těžké neutropenie a tím i riziko snížení relativní dávkové intenzity CHT s možností zhoršení výsledků kurativních i paliativních CHT [5,7]. Objevuje se tak shoda o profylaxi s PGCSF u CHT s potenciálem těžké neutropenie ($\leq 0,5 \times 10^9/l$) a při záměru udržet dávkovou intenzitu CHT [6]. Pegfilgrastim (PFG) v primární profylaxi podle metaanalýzy snížil incidenci FN na 5% ($p < 0,0001$) [8] a lipegfilgrastim (LFG) ji snížil na 2 a 2,4% [9,10]. S ohle-

dem na dlouhodobé využívání PGCSF v klinické praxi jsme iniciovali retrospektivní analýzu jejich reálného využití a trendů vývoje.

Metodika

Retrospektivní analýza elektronické databáze aplikací léčiv u pacientů se solidními malignitami v naší instituci od 1/2005 (první aplikace PGF v 9/2005) do 12/2020. Hodnoceni byli pacienti s alespoň jednou a pro ně historicky první aplikací PGCSF. Porovnáno bylo historické období zavádění PGCSF (rok 2005–2010) oproti početně srovnatelnému recentnímu období (rok 2019). Statistické porovnání provedeno s GraphPad statistics software (Fisherův test, t-test), statisticky významný rozdíl měl hodnotu $p < 0,05$.

Výsledky

V období 2005–2020 bylo celkem $n = 1\,794$ pacientů s alespoň jednou první aplikací PGCSF: v období 2005–2010 celkem $n = 214$ (214 (100%) originální PGF), v 2011–2015 $n = 540$ (517 (96%) originální PGF; 23 (4%) LFG), v 2016–2020 $n = 1\,040$ (500 (48%) a 303 (29%) originální a biosimilární PGF; 237 (23%) LFG). Historické období 2005–2010 zahrnovalo 214 pacientů s mediánem sledování 119 (1–217) měsíců a recentní období r. 2019 pak 223 pacientů s mediánem 42 (0–59) měsíců. V průběhu sledování bylo u recentní skupiny častější opakované využití PGCSF v jiné další linii CHT nebo změna molekuly PGCSF ve stejné linii: 22 vs. 4% ($p = 0,0001$). Zá-

kladní charakteristiky obou skupin a rozdíly shrnuje tab. 1.

V souboru historického období byl signifikantně nižší medián věku pacientů, vyšší zastoupení žen a čtenější diagnóza karcinomu prsu, naopak v recentním období 2019 byly signifikantně čtenější malignity GIT (dg. C15–C20). Indikace PGCSF v primární profylaxi FN byla signifikantně nižší v historickém období. V každé skupině byl jeden případ využití PGCSF pro terapii leukopenie/neutropenie (jednou šlo o leukopenii při terapii sunitinibem pro mRCC). V historickém období byl významně častěji kurativní záměr CHT a protokoly intervalů Q3W, v recentním pak dominoval záměr paliativní a v indikacích pro PGCSF se objevily nové intenzifikované protokoly (ddMVAC, FOLFIRINOX) a zřetelně pak zastoupení Q2W protokolů typu FOLFOX a FOLFIRI s nebo bez anti-VEGF/EGFR terapie.

Incidence FN přes aplikaci PGCSF byla častější u historické skupiny: 9/214 (4%) vs. 0/222 ($p = 0,0015$). Srovnatelný byl výskyt leukopenie, jako důvodu samostatně uváděného pro odklad CHT přes profylaxi PGCSF: 6/214 (2,8%) s intervaly hodnot leukocytů $2,6–3,8 \times 10^9/l$ vs. 11/222 (4,9%) s hodnotami leukocytů $2,2–3,8 \times 10^9/l$ ($p = 0,32$).

Nežádoucí účinky ve vazbě na PGCSF byly v obou skupinách srovnatelné: muskuloskeletální bolesti a artralgie 19/214 (9%) vs. 12/222 (5%) ($p = 0,19$), subfebrilie 3/214 vs. 4/222, intolerance 1/214 vs. 1/222, alergie 1 (Neulasta) vs. 0.

Maximální zdokumentované hodnoty leukocytů po PGCSF do zahájení následné CHT byly: 59,1 (den 15, protokol BEP) vs. 60,8 (den 8, BEP) $\times 10^9/l$. V rámci sledování historické skupiny byl u 1 pacienta (PGCSF v 2/2007) diagnostikován mnohočetný myelom v r. 2022, u 1 pacienta (PGCSF v 12/2010) folikulární lymfom v r. 2016, u 1 pacienta (PGCSF v 12/2009) recidiva středně těžké trombocytopenie a mírné leukopenie bez zjevné etiologie v r. 2017 (sledování hematologem). V recentní skupině roku 2019 byl u 1 pacienta rozvoj chronické idiopatické trombocytopenické purpury za 3 měsíce, u 1 pacienta myelodysplastický syndrom, u třech pacientů s CLL v době aplikace PGCSF nedošlo následně k žádnému negativnímu dopadu na průběh nemoci.

Diskuze

Při hodnocení našich výsledků je třeba brát v úvahu retrospektivní charakter analýzy, nicméně provedení v rámci jednoho centra se standardně vedenou elektronickou evidencí dat pacientů a vykazovaných léčiv nese vysokou míru spolehlivosti zdrojové dokumentace. Výsledky dokládají zjevný početní nárůst využití PGCSF u nových pacientů v průběhu let 2005–2020, a stejně i nárůst opakovaných využití v následných liniích CHT. Oproti historickému období prvních 5 let zavádění PGCSF do praxe je patrné rozšiřování doporučeného využití do profylaxe primární, a častěji pak také do protokolů paliativního záměru CHT nebo s nižším rizikem rozvoje FN a s intervaly Q2W. Možnými důvody mohou být snazší faktická i cenová dostupnost PGCSF, nárůst zkušeností a důvěra v bezpečnost, snaha o udržení dávkové intenzity CHT nebo důslednější zohledňování kombinací rizikových faktorů u konkrétního pacienta, či snaha omezit opakované s.c. injekce krátkodobého filgrastimu. Přesné zodpovězení by vyžadovalo další analýzy a ideálně multicentrickou spolupráci k ověření obdobných trendů. Během sledování obou skupin nebyly zastíženy nezvyklé nežádoucí účinky, či komplikace, a to ani při nečetných nestandardních situacích (např. režimy Q1W, split-dose režimy, sunitinib).

Tab. 1. Parametry srovnání historického (2005–2010) a recentního období (2019).

	2005–2010 n = 214	2019 n = 222	p
Věk, roky	50 (18–77)	58 (23–84)	0,0001
Pohlaví – ženy	169 (79 %)	147 (66 %)	0,037
Malignity			
karcinom prsu	144 (67 %)	65 (29 %)	< 0,0001
germinální	33 (15 %)	11 (5 %)	
tuboovariální karcinom	9 (4 %)	21 (9 %)	
sarkomy	9 (4 %)	4 (2 %)	
GIT (C15–20)	6 (3 %)	57 (25 %)	< 0,0001
jiné	13 (6 %)	64 (29 %)	
Molekula			
pegfilgrastim originální	214 (100 %)	26 (12 %)	
pegfilgrastim biosimilární	0	146 (65 %)	
lipegfilgrastim	0	50 (23 %)	
Indikace růstového faktoru			
primární profylaxe FN	96 (45 %)	138 (62 %)	0,0004
sekundární profylaxe FN	117 (55 %)	82 (37 %)	
terapie leukopenie/neutropenie	1	1	
neznámo	0	1	
Záměr chemoterapie			
kurativní/neoadjuvantní	160 (75 %)	136 (61 %)	0,0039
paliativní	54 (25 %)	85 (38 %)	
neznámo	0	1	
Chemoterapie interval			
1× týdně	0	6 (3 %)	
1× za 2 týdny	4 (2 %)	80 (36 %)	< 0,0001
1× za 3 týdny (vč. BEP, platina/gemcitabin 1. a 8. den)	202 (94 %)	117 (53 %)	< 0,0001
1× za 4 týdny	6	14	
1× za 6 týdnů	1	4	
jiné	1 (sunitinib)	1 (neznámo)	
Konkomitantní chemoradioterapie	0/214	3/222	

BEP – bleomycin, etoposid, platina, FN – febrilní neutropenie, GIT – gastrointestinální trakt

Spolehlivost profylaxe FN lze hodnotit za velmi vysokou, v historické skupině (jen originální PGF) s omezeným výskytem a očekávatelným dle studií do 5 % [10], a dokonce bez výskytu při pro-

fylaxi v r. 2019. Případy leukopenie jako samostatného důvodu pro odklad CHT přes aplikaci PGCSF a s četností do 5 % by nejspíše mohly být reálně nižší, když ne vždy byla známa hodnota neutrofilů

Tab. 1 – pokračování. Parametry srovnání historického (2005–2010) a recentního období (2019).

	2005–2010 n = 214	2019 n = 222	p
Chemoterapie protokoly			
TAC, FEC, AC	123 (57 %)	56 (25 %)	< 0,0001
BEP	34 (16 %)	8 (4 %)	
protokoly s karboplatinou	12 (6 %)	34 (15 %)	
MAID	6 (3 %)	3 (1 %)	
ddMVAC	0	13 (5 %)	
FOLFIRINOX	0	9 (4 %)	
FOLFOX nebo FOLFIRI ± anti-VEGF/–EGFR	1	35 (16 %)	< 0,0001
FUFA	0	12 (5 %)	0,0004
jiné	38 (18 %)	52 (23 %)	

AC – antracyklinové cytostatikum s cyklofosfamidem, anti-VEGF – protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru, BEP – bleomycin, etoposid, platina, ddMVAC – „dose-dense“ methotrexát, vinblastin, adriamycin (doxorubicin), cisplatina, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, FEC – 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid, FOLFOX – leukovorin, 5-fluorouracil, oxaliplatin, FOLFIRI – leukovorin, 5-fluorouracil, irinotekan, FOLFIRINOX – leukovorin, 5-fluorouracil, irinotekan, oxaliplatin, FUFA – fluorouracil, leukovorin, MAID – mesna, adriamycin (doxorubicin), ifosfamid, dakarbazin, TAC – docetaxel/doxorubicin/cyklofosfamid

a významnost leukopenie a potřeba odkladu CHT mohla být ovlivněna i dalšími vlivy a subjektivním názorem lékaře.

Závěr

Využití PGCSF v období 2005–2020 narůstalo s posunem k protokolům paliativní CHT a obecně méně rizikovým pro rozvoj FN. Účinnost a bezpečnost odpovídaly závěrům studií. Podrobnější ana-

lyzy indikací u protokolů Q2W, obecně málo rizikových a některých aktuálně nestandardních situací mohou přinést další důležité poznatky a jsou tématy pro ideálně multicentrickou spolupráci.

Podpořeno: Cooperatio ONCO

Literatura

1. Aapro M, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony sti-

mulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 8–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.

2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v111–v118.

3. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al. Recommendations for the use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33(28): 3199–3212. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488.

4. Igor Kiss. Modrá kniha České onkologické společnosti. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit. Vydání 30., Brno 2024, Masarykův onkologický ústav. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/#blueBookContent>.

5. 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.

6. Adamo V, Antonuzzo L, Danova M et al. Supportive therapies in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia and appropriate use of granulocyte colony-stimulating factors: a Delphi consensus statement. *Support Care Cancer* 2022; 30: 9877–9888. doi: 10.1007/s00520-022-07430-7.

7. Lyman GH, Dale DC, Culakova E et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology* 2013; 24(10): 2475–2484. doi: 10.1093/annonc/mdt226.

8. von Minckwitz G, Schwenglen M, Skacel T et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 608–617. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.021.

9. Kurbacher CM, Fietz T, Trarbach T et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia with lipegfilgrastim in patients with breast cancer: results from an interim analysis of the non-interventional study NADIR. *ESMOcongress* 2016 Oct 7–11; 1457P. [online]. Available from: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)45075-8/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)45075-8/fulltext).

10. Pichler P, Claes N, Mazza P et al. Use of lipegfilgrastim in clinical practice for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: interim results of a pan-European non-interventional study. *Annals of Oncology* 2016; 27 (suppl 6): abstract 1459P.



**OMBUDSMAN
DOSTUPNOSTI
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

Drahá a neúčinná je jen ta intervence,
která se včas nedostane ke správnému pacientovi

Systém zdravotní péče České republiky je **nejvýkonnější v celé EU**. Je **veřejnou službou** s největší alokací finančních zdrojů v ČR, přesto je ve srovnání se zeměmi s obdobným HDP levný.

I v ekonomicky horších časech musí být připraven na **financování rozvoje medicínských technologií** a jejich dostupnosti – této výzvě aktuálně čelí všechny vyspělé země světa.



PharmDr. Jiří Samek,
odborný garant –
ombudsman

Náš cíl

Cílem spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., je vytvoření systému spojujícího predikci potřeb zdravotní péče na národní úrovni s možnostmi medicínských technologií a jejich udržitelného financování a rozvoje.*

Naše práce

- **shromažďování podkladů** pro odhad dopadu moderních medicínských technologií na zdravotní systém a jejich přínosu,
- **osvětová činnost** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky,
- organizace **kulatých stolů**, diskusních panelů, **vzdělávacích a osvětových akcí** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky.

Činnost spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., **podporují zdravotní pojišťovny ČR.**

Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

- na webových stránkách **www.ombudsmanzdravotnipecce.cz**
- na e-mailové adrese **ombudsman@ombudsmanzdravotnipecce.cz**

* Ombudsman dostupnosti zdravotní péče, z.s., není primárně založen k řešení konkrétních případů neposkytnutí adekvátní zdravotní péče a dalších otázek, které jsou v kompetenci patientského ombudsmana, nemocničních ombudsmanů či obdobných institucí.