

Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®[®], БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY

Е.С. Нестерова¹, А.Ф. Сайдуллаева², Д.Г. Шерстнев³, Т.В. Шелехова³, Т.Ю. Клиточенко⁴⁻⁶, Г.Н. Хусаинова⁷, И.Б. Лысенко⁸, И.С. Лялина⁹, М.В. Демченкова¹⁰, С.А. Орлова¹¹, А.В. Пройдаков¹², М.В. Бетротова¹³, Н.В. Фадеева¹⁴, А.А. Гофман¹⁵, Я.М. Марченко¹⁶, С.В. Волошин¹⁷, Е.А. Пашнева⁵, В.О. Саржевский¹⁸, Д.Г. Ищанов¹⁹, И.В. Поддубная¹⁹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

⁶Клиника «Сова», Волгоград, Россия;

⁷ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁹ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Минздрава России, Иркутск, Россия;

¹¹АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹²ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;

¹³ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹⁵КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹⁶ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

¹⁷ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Сайдуллаева Александра Федоровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ТОКОД, врач высшей категории

Шерстнев Дмитрий Геннадьевич – ассистент каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского», зав. отд-нием онкологии и гематологии для детей Университетской клинической больницы №3 им. В.Я. Шустова. ORCID: 0000-0002-2290-5180

Шелехова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-4737-7695

Клиточенко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО ВолГМУ, врач-онкогематолог ГБУЗ ВОКОД, клиника «Сова»

Хусаинова Гульнара Наилевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала». ORCID: 0000-0003-1916-9925

Лысенко Ирина Борисовна – д-р мед. наук, зав. гематологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии». ORCID: 0000-0003-4457-3815

Ekaterina S. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Aleksandra F. Saydullaeva – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Dmitry G. Sherstnev – Assistant, Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-2290-5180

Tatiana V. Shelekhova – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-4737-7695

Tatiana Yu. Klitochenko – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Clinic "Sova"

Gulnara N. Khusainova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1916-9925

Irina B. Lysenko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Oncology. ORCID: 0000-0003-4457-3815

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Второй этап промежуточного анализа описывает характеристики пациентов, получивших терапию для 221 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом «лимфома», получивших один и более циклов химиотерапии (ХТ) в рамках исследования LEGERITY. Конечные точки, представляющие интерес, включали частоту нейтропении 3–4-й степени у больных после первого цикла любой линии ХТ; частоту возникновения фебрильной нейтропении; частоту развития инфекционных осложнений 3–4-й степени; частоту назначения антибактериальных препаратов; оценку относительной дозоинтенсивности проведенных курсов ХТ. Кроме того, оценены частота развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота возникновения всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота случаев НР 3–4-й степени по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР.

Результаты. На момент второго промежуточного анализа в исследование LEGERITY включен 221 пациент с разными типами индолентных и агрессивных лимфом. Медиана возраста пациентов составила 53 года (19–82). Группа пожилых больных (старше 60 лет) составила 34%. Пациенты получали не более 1 интвенции препарата Экстимия® за один цикл ХТ. Нейтропения 3–4-й степени тяжести развилась у 6,7% (n=14) пациентов. Всего нейтропении всех степеней тяжести репортирована у 21,4% (n=44) пациентов. Фебрильная нейтропения зарегистрирована в 2,9% случаев. Инфекции тяжелой степени, а также применение противомикробных препаратов на протяжении проведения ХТ и в межкурсовой период после каждого цикла терапии не регистрировались ни у одного пациента. Наиболее частыми НР стали оссалгии (6,8%) и миалгии, боли в спине, артралгии (3,2%) от легкой до умеренной степени, не требовавшие медикаментозного лечения. У 1 (0,5%) пациента развилась серьезная НР – эпизод гипотензии 4-й степени тяжести по классификации CTCAE 5.0.

Заключение. Данные промежуточного анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора эмпагфилграстима (Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Полученные данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпагфилграстима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата эмпагфилграстим (Экстимия®) будут сделаны после завершения исследования.

Ключевые слова: лимфома, эмпагфилграстим, Экстимия, пегилированный колониестимулирующий фактор, профилактика нейтропении

Для цитирования: Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., Шелехова Т.В., Клиточенко Т.Ю., Хусаинова Г.Н., Лысенко И.Б., Лялина И.С., Демченкова М.В., Орлова С.А., Пройдаков А.В., Бетрозова М.В., Фадеева Н.В., Гофман А.А., Марченко Я.М., Волошин С.В., Пашнева Е.А., Саржевский В.О., Ищанов Д.Г., Поддубная И.В. Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективно-наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. Современная Онкология. 2022;24(1):80–88. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201493

Информация об авторах / Information about the authors

Лялина Ирина Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «Сахоблонкодиспансер»

Демченкова Марина Викторовна – врач-онколог ГБУЗ ООД

Орлова Светлана Александровна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 АУ ЧР РКОД

Пройдаков Андрей Викторович – зав. гематологическим отд.-нием ГУ КРОД

Бетрозова Мадина Владимировна – зав. гематологическим отд.-нием ГБУЗ «Онкологический диспансер», гл. внештат. гематолог Кабардино-Балкарской Республики

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ ЧОКЦОияМ

Гофман Алина Александровна – врач-онколог КГБУЗ АКОД

Марченко Яна Михайловна – канд. мед. наук, врач-онкогематолог ГБУЗ СК СККОД. ORCID: 0000-0003-3231-5421

Волошин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доц., рук. клин. отд.-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ. ORCID: 0000-0003-1784-0375

Пашнева Елена Александровна – зав. онкогематологическим отд.-нием ГБУЗ ВОКОД

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladsar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Ищанов Дамир Галимжанович – врач-онколог ФГБОУ ДПО РМАНПО

Irina S. Lyalina – oncologist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary

Marina V. Demchenkova – oncologist, Regional Oncological Dispensary

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary

Andrei V. Proydakov – Department Head, Komi Republican Oncological Dispensary

Madina V. Betrozova – Department Head, Oncological Dispensary

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine

Alina A. Gofman – oncologist, Altai Regional Oncological Dispensary

Yana M. Marchenko – Cand. Sci. (Med.), Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-3231-5421

Sergey V. Voloshin – Cand. Sci. (Med.), Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: 0000-0003-1784-0375

Elena A. Pashneva – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladsar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Damir G. Ishchanov – oncologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia[®], BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study

Ekaterina S. Nesterova^{✉1}, Aleksandra F. Saydullaeva², Dmitry G. Sherstnev³, Tatiana V. Shelekhova³, Tatiana Yu. Klitochenko⁴⁻⁶, Gulnara N. Khusainova⁷, Irina B. Lysenko⁸, Irina S. Lyalina⁹, Marina V. Demchenkova¹⁰, Svetlana A. Orlova¹¹, Andrei V. Proydakov¹², Madina V. Betrozova¹³, Natalia V. Fadeeva¹⁴, Alina A. Gofman¹⁵, Yana M. Marchenko¹⁶, Sergey V. Voloshin¹⁷, Elena A. Pashneva⁵, Vladislav O. Sarzhevsky¹⁸, Damir G. Ishchanov¹⁹, Irina V. Poddubnaya¹⁹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

³Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁴Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁵Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

⁶Clinic "Sova", Volgograd, Russia;

⁷Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

⁸National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

⁹Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

¹⁰Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹²Komi Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russia;

¹³Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;

¹⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹⁵Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

¹⁶Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia;

¹⁷Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

¹⁹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess effectiveness and safety of Extimia[®] BIOCAD (INN: empegfilgrastim) used to decrease the rate and duration of neutropenia, the rate of febrile neutropenia and infections that manifest in febrile neutropenia in patients with lymphoproliferative diseases who receive myelosuppressive therapy.

Materials and methods. The paper presents the results of the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study of effectiveness and safety of Extimia[®] BIOCAD (INN: empegfilgrastim) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy. The second stage of the interim analysis describes patient characteristics, therapy used in 221 patients with morphologically confirmed lymphoma who received one or more cycles of chemotherapy as part of LEGERITY study. The endpoints of interest included the rate of Grade 3/4 neutropenia in patients, after the first cycle of any therapy line; the rate of febrile neutropenia; the rate of Grade 3/4 infectious complications; the rate of antibacterial therapy prescriptions; and the assessment of the relative dose-intensity of received chemotherapy. Additionally, the incidence rate of all adverse drug reactions (ADRs) was assessed in patients who received at least one dose of the study drug; the incidence rate of all serious ADRs was assessed in patients who received at least one dose of the study drug; the incidence rate of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 Grade 3/4 ADRs – in patients who received at least one dose of the study drug; the rate of study drug discontinuations due to ADRs was also assessed.

Results. As of the second interim analysis, LEGERITY included 221 patients with various indolent and aggressive lymphomas. Median age of the patients was 53 years (19–82). A group of older patients (over 60 years of age) accounted for 34% of the study population. Patients received ≤1 injection of Extimia per chemotherapy cycle. Grade 3/4 neutropenia was registered in 6.7%

Информация об авторах / Information about the authors

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

(n=14) patients. Overall, all-grade neutropenia was reported in 21.4% (n=44) patients. Febrile neutropenia was reported in 2.9% cases. Severe infections and the use of antimicrobials were reported in no patients throughout the CT period and after each cycle of therapy. Most commonly reported adverse reactions included mild-to-moderate ossalgias (6.8%) and myalgias, back pain, and arthralgias (3.2%), that did not require pharmaceutical therapy. One (0.5%) patient had a severe adverse drug reaction – a CTCAE 5.0 Grade 4 hypotension episode.

Conclusion. Interim analysis results support high effectiveness and safety of the Russian original pegylated granulocyte colony-stimulating factor of empegfilgrastim (Extimia®) in patients both with indolent and aggressive lymphomas. Real world evidence demonstrates a favourable safety and tolerability profile of empegfilgrastim in all age groups, including in the aging population. As of the moment of the interim analysis publication, the study is ongoing. Final conclusions on the safety and effectiveness of empegfilgrastim (Extimia®) are to be drawn upon the study completion.

Keywords: lymphoma, empegfilgrastim, Extimia, pegylated colony-stimulating factor, neutropenia prevention

For citation: Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, Shelekhova TV, Klitochenko TYu, Khusainova GN, Lysenko IB, Lyalina IS, Demchenkova MV, Orlova SA, Proydakov AV, Betzova MV, Fadeeva NV, Gofman AA, Marchenko YaM, Voloshin SV, Pashneva EA, Sarzhevsky VO, Ishchanov DG, Poddubnaya IV. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):80–88. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201493

Введение

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – гетерогенная группа заболеваний, охватывающая В- и Т-клеточные опухоли с индолентным (фолликулярная лимфома – ФЛ, лимфома маргинальной зоны – ЛМЗ, хронический лимфолейкоз – ХЛЛ и др.) и агрессивным клиническим течением (диффузная В-крупноклеточная лимфома – ДВККЛ, лимфома Беркитта, лимфома высокой степени злокачественности, лимфома из клеток мантлии (ЛКМ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома – ПМВКЛ и др.). Терапевтическая тактика при ЛПЗ варьирует от динамического наблюдения до проведения высокодозных режимов терапии, а также выполнения трансплантации аутологичных/аллогенных стволовых клеток периферической крови и трансплантации костного мозга (ТКМ). Системная химиотерапия (ХТ), а особенно – высокодозная ХТ (ВХТ) с трансплантацией аутологичных/аллогенных стволовых клеток периферической крови/ТКМ, направлены на максимальную эрадикацию опухолевого клона и улучшение показателей общей и бессобытийной выживаемости. При своей высокой эффективности ВХТ вызывает длительную нейтропению, что в свою очередь приводит к высоким рискам развития фебрильной нейтропении (ФН) [1]. ФН – состояние, характеризующееся развитием лихорадки у больных в период нейтропении. Сообщается, что примерно у 10% пациентов, госпитализированных с ФН, имеются осложнения, ведущие к летальным исходам [2]. Лечение ФН часто ассоциировано с длительной госпитализацией в стационар [3], связанными с ней расходами, а также снижением качества жизни пациента вследствие частого посещения клиники, угнетением психоэмоционального состояния [4]. Риск развития ФН, связанный с химиотерапевтическим воздействием, можно снизить путем редукции доз цитостатиков или удлинения междурядных интервалов, однако эти меры снижают оптимальную дозу противоопухолевых препаратов, что приводит к снижению противоопухолевого ответа. Рекомбинантные человеческие гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) стимулируют продукцию зрелых функциональных нейтрофилов [5], благодаря чему применяются в качестве сопроводительной терапии для снижения частоты развития ФН, сокращают время пребывания пациента в стационаре, уменьшают тяжесть и продолжительность нейтропении, снижают риск инфицирования, улучшают переносимость цитотоксической ХТ [6]. В систематическом обзоре N. Kuderer и соавт. [3] сообщается, что профилактическое применение Г-КСФ приводит к существенному снижению частоты инфекционно-ассоциированной смертности и к повышению среднего значения относительной дозоинтенсивности. Американское общество клинической онкологии, Национальная сеть онкологических заболеваний, Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний и Японское общество клинической онкологии разработали руководства, рекомендуемые профилактическое использование Г-КСФ в соответ-

ствии с риском возникновения химиоиндуцированной ФН и с учетом специфических для пациента факторов риска (возраст, статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG, стадия заболевания) [7–10]. В настоящее время широко используются три формы Г-КСФ: филграстим, пэгфилграстим/эмпэгфилграстим и ленограстим. Филграстим и ленограстим вводятся в виде серии ежедневных инъекций; клинические исследования показывают, что для восстановления абсолютного количества нейтрофилов до референсного значения требуется до 11 инъекций за цикл ХТ [11]. Пегилированные формы (пэгфилграстим/эмпэгфилграстим) – ПЭГ-Г-КСФ вводят в виде 1 инъекции после цикла ХТ [12].

Эмпэгфилграстим – пролонгированная форма филграстима, ковалентный конъюгат рекомбинантного человеческого Г-КСФ с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулы филграстима позволяет исключить выведение препарата путем почечного клиренса. Таким образом, выведение осуществляется благодаря механизму саморегулируемого нейтрофилопосредованного клиренса. Эмпэгфилграстим стимулирует продукцию нейтрофилов и их предшественников, которые выводят лекарство из кровотока по мере достижения оптимальной концентрации абсолютного числа нейтрофилов в крови. Концентрация препарата уменьшается по мере увеличения количества нейтрофилов [13]. Эмпэгфилграстим связывается с рецептором Г-КСФ подобно филграстиму и пэгфилграстиму. Аналогично филграстиму эмпэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов. Преимущества ПЭГ-Г-КСФ уже продемонстрированы в качестве сопроводительной терапии как у больных с солидными опухолями, так и ЛПЗ. В работе M. Green и соавт. [11] в двойном слепом рандомизированном исследовании (в исследовании приняли участие 157 пациентов) продемонстрирована не меньшая эффективность пэгфилграстима по сравнению с ежедневным приемом филграстима у больных раком молочной железы: однократная инъекция пэгфилграстима в дозе 6 мг оказалась столь же эффективна, как и ежедневные многократные инъекции филграстима по всем показателям эффективности для всех циклов терапии. Преимущества ПЭГ-Г-КСФ подтверждены результатами крупнейшего метаанализа данных байесовской информационной базы [6], в которую включены 15 124 пациента с различными типами солидных опухолей и ЛПЗ. При оценке эффективности и переносимости 11 препаратов Г-КСФ у пациентов после ХТ пэгфилграстим при сравнении с филграстимом значительно снижает риски развития ФН; эмпэгфилграстим вошел в тройку лучших Г-КСФ по профилактике тяжелой нейтропении.

ПЭГ-Г-КСФ – экономически более выгодный вариант Г-КСФ по сравнению с Г-КСФ короткого действия [14]. Аналогичные результаты представлены при использовании ПЭГ-Г-КСФ у пациентов с ЛПЗ: в исследовании К. Kubo и соавт. [15] приняли участие 111 пациентов с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (ЛХ), которые получали высокодозную ХТ по схеме CHASE: циклофосфамид в дозе 1200 мг/м² 1-й день, этопозид – 100 мг/м² и дексаметазон – 40 мг 1–3-й день, цитарабин (2000 мг/м² 2–3-й день) +/- ритуксимаб. Данный режим при его высокой эффективности в терапии прогрессирующей/рефрактерной неходжкинской лимфомы и ЛХ оказывает сильное миелосупрессивное действие и связан с 78% риском развития ФН. При одинаковой эффективности пэгфилграстима и филграстима ПЭГ-Г-КСФ оказывал сравнительно меньшее системное воздействие (болевого синдром в костных структурах наблюдался у 2,2% пациентов в группе пэгфилграстима и у 29,1% пациентов в группе филграстима) при значительном укорочении срока ФН. Однократное введение ПЭГ-Г-КСФ по эффективности соответствовало многократному введению филграстима, что снизило частоту визитов пациента в клинику и нагрузку на медицинский персонал. В соответствии с Консенсусом обновленных международных клинических рекомендаций по поддерживающей терапии 2017 г., однократное введение ПЭГ-Г-КСФ по эффективности соответствует 11 введениям филграстима [16].

В 2016 г. появление и применение в клинической практике российского оригинального пегилированного филграстима – эмпэгфилграстима (Экстимия®) позволило улучшить организацию ведения пациентов с онкологическими заболеваниями. Российские исследования, проведенные при солидных опухолях, подтвердили преимущества эмпэгфилграстима над филграстимом в профилактике развития ФН и укорочения ее сроков [17–19]. С учетом отсутствия опыта широкого использования эмпэгфилграстима у пациентов с ЛПЗ с 1 июня 2020 г. Региональной общественной организацией «Общество онкогематологов» инициировано многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию: LEGERITY. На I этапе промежуточного анализа данных [20] продемонстрирована высокая эффективность эмпэгфилграстима в профилактике ФН в терапии индолентных и агрессивных лимфом. В данной работе на презентативной выборке пациентов представлены результаты II этапа анализа многоцентрового исследования LEGERITY, посвященного исследованию безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с ЛПЗ, которые получают миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с установленным диагнозом «лимфома» в возрасте 18 лет и старше, получающие системную ХТ по поводу основного заболевания и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты после проведенного курса иммунохимиотерапии в межкурсовой период в качестве сопроводительной терапии получали препарат эмпэгфилграстим (Экстимия® БИОКАД, МНН: эмпэгфилграстим), с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, обусловленных наличием ФН. Включение в исследование пациентов проводится с 1 июня 2020 г. по настоящее время; набор пациентов в исследование продолжен.

Пациенты исключаются из исследования, если имеют документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам; если менее чем за 72 ч до первого введения препарата Экстимия® получили системную антибиотикотерапию; менее чем за 30 дней до начала исследования проходили лучевую терапию (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов); менее чем за 21 день (3 нед) до включения в исследование проводилось хирургическое лечение; если пациенты принимали любые экспериментальные лекарственные средства менее чем за 30 дней до включения в исследование; если в анамнезе есть указание на ТКМ или трансплантацию гематопоэтических стволовых клеток; если у пациентов есть острые или активные хронические очаги инфекции.

В анализ безопасности включены данные 221 пациента, у которых есть информация о получении хотя бы 4 доз препарата Экстимия®.

Режим введения эмпэгфилграстима был следующий: в межкурсовой период, через 24 ч после окончания введения ХТ-препаратов эмпэгфилграстим вводился в качестве профилактики нейтропении в дозе 7,5 мг подкожно однократно. Визиты пациента в клинику и мониторинг показателей крови: общий анализ крови (+ лейкоцитарная формула) + биохимический анализ крови (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, мочевая кислота, мочевины, креатинин, калий, кальций, натрий) проводились согласно следующему алгоритму:

- **Визит 1** (первое введение препарата эмпэгфилграстим через 24 ч от окончания полихимиотерапии – ПХТ): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим). Подписание информированного согласия пациента.
- **Визит 2** (через 3 дня от назначения препарата эмпэгфилграстим): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим).
- **Последующие визиты** (визит 3 и далее): периодичность в зависимости от режима дозирования согласно инструкции по медицинскому применению препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим): однократно, подкожно, в дозе 7,5 мг (один шприц), не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов.

Критерии оценки

Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании стала частота нейтропении 3–4-й степени у больных после первого цикла любой линии ХТ. Нейтропения 3–4-й степени тяжести будет оцениваться по абсолютному числу нейтрофилов менее $1000 \times 10^9/\text{л}$ на момент следующего цикла ХТ. Вторичными конечными точками эффективности стали частота возникновения ФН; частота развития инфекционных осложнений 3–4-й степени; частота назначения антибактериальных препаратов; относительная дозоинтенсивность проведенных курсов ХТ. Кроме того, оценена частота развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота возникновения всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота случаев НР 3–4-й степени по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР.

Таблица 1. Распределение случаев по диагнозам
Table 1. Distribution of cases by diagnosis

	n	%
ДВККЛ	105	47,5
АИБЛ	1	0,5
ЛКМ	5	2,3
ЛМЗ	5	2,3
ПТКЛ	1	0,5
ЛХ	66	29,9
ММ	5	2,3
ПЛЦНС	1	0,5
ПМВКЛ	6	2,7
ФЛ	15	6,8
ХЛЛ	11	5,0
Всего	221	100,0

Таблица 2. Режимы ХТ
Table 2. Chemotherapy regimens

Терапия	n	%
Брентуксимаб ведотин +/- AVD	14	6,3
BEACOPP-14	22	10,0
BEACOPP эскалированный	18	8,1
BeGEV	3	1,4
NHL-BFM-90	14	6,3
BR	17	7,7
R-CHOP	89	40,3
R-FCR	2	0,9
GEMOX	2	0,9
R-BAC	3	1,4
R-ICE	3	1,4
R-DA-EPOCH	19	8,6
R-DHAP	5	2,3
Бендамустин	4	1,8
VRD	5	2,3
Брентуксимаб ведотин + бендамустин	1	0,5

Дизайн исследования и статистический анализ

Исследование представляло собой многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию.

Сбор данных осуществлялся в соответствии с законом «О персональных данных». В каждом центре сохранены список включенных в исследование пациентов и их скрининговые номера. В индивидуальные регистрационные карты пациента вводились только скрининговые номера пациентов. Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №13 от 17.12.2020).

Статистический отчет выполнен с помощью IBM® SPSS® Statistics Version 26.0.

Результаты

На II этапе промежуточного анализа проанализированы данные пациентов (n=221), которые зарегистрированы в период с 1 июня 2020 г. по настоящее время в 10 исследовательских центрах (Москва, Волгоград, Хабаровск, Челябинск, Пермь, Южно-Сахалинск, Саратов, Санкт-Петербург, Барнаул).

На момент второго промежуточного анализа в исследование включены 127/221 (57,5%) женщин и 94/221 (42,5%) мужчины; все пациенты соответствовали статусу ECOG 0–2. Медиана возраста пациентов составила 53 года (19–82). Группа пожилых больных (старше 60 лет) составила 34%.

В исследовании приняли участие пациенты со следующими морфологически подтвержденными диагнозами: ДВККЛ (47,5%), ЛХ (29,9%), ФЛ (6,8%), ХЛЛ (5%), ПМВКЛ (2,7%), множественная миелома – ММ (2,3%), ЛМЗ (2,3%), лимфома из клеток мантии – ЛКМ (2,3%), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – АИБЛ (0,5%), периферическая Т-клеточная лимфома – ПТКЛ (0,5%), первичная лимфома центральной нервной системы – ПЛЦНС (0,5%). Большинство больных имели диагноз агрессивной лимфомы (80%). Распределение пациентов в зависимости от диагноза представлено в табл. 1.

Запланированная терапия окончена у 132/221 (59,7%) пациентов, 89/221 (40,3%) больных продолжили получать лечение. Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии (табл. 2), в том числе высокоинтенсивные курсы (22%): BEACOPP эскалированный, BeGEV, NHL-BFM-90, GEMOX, R-BAC, R-ICE, R-DHAP.

Медиана наблюдения за пациентами от начала терапии до промежуточного анализа составила 3,5 мес (1,25–14,84 мес).

Введение исследуемого препарата

Пациентам, получавшим Экстимию, в среднем проводилось 5,2 (2–7) цикла ХТ.

Среднее количество инъекций эмпагфилграстима за весь период ПХТ (6 курсов) составило 5,3 (4–6) введения. Пациенты получали не более 1 инъекции исследуемого препарата за один цикл ХТ (табл. 3).

У 7/221 (3,2%) пациентов отмечен один пропуск в введении Г-КСФ по какой-либо причине (изменения в анализах крови/отсутствие препарата и др.), у 1/221 (0,5%) пациента – 2 пропуска.

Анализ безопасности

Неблагоприятные события

Нежелательные явления (НЯ) репортированы в 14,9% (33/221) случаев (табл. 4).

НР репортированы в 13,6% (30/221) случаев (табл. 5).

Наиболее частые НР – оссалгии (6,8%) и миалгии, боль в спине, артралгии (3,2%) от легкой до умеренной степени: оссалгии (n=15) в 13/15 (87%) случаях – 1-й степени согласно критериям токсичности СТСАЕ 5.0 и лишь в 2/15 случаях – 2-й степени; миалгии, боли в спине и артралгии (n=7) во всех случаях (7/7) – 2-й степени. Болевой синдром не требовал медикаментозного лечения и не являлся причиной отмены препарата. У 1 (0,5%) пациента развилась серьезная НР – эпизод гипотензии 4-й степени тяжести по классификации СТСАЕ 5.0 (табл. 5).

Изменения лабораторных показателей

В 1 случае наблюдалось временное умеренное повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) с быстрой регрессией без клинических последствий.

Анализ эффективности

Оценка эффективности профилактики эмпагфилграстимом проводилась у 206 (92,8%) пациентов на 949 визитах. Нейтропения любой степени тяжести развилась у 44 (21,4%) пациентов. Нейтропения 3–4-й степени тяжести зарегистрирована у 14 (6,7%) пациентов на фоне протоколов терапии: R-NMA, блок CC NHL-BFM-90, блок AA NHL-BFM-90, EACODD-14, R-CVP, BEACOPP. Из 206 пациентов без учета визитов ФН зарегистрирована у 6 (2,9%): 2 случая с ЛХ после первого курса ПХТ (BEACOPP-14, ICE) продолжительностью 5 дней, 3 случая с ЛХ после 2 курсов терапии продолжительностью 6–8 дней (BEACOPP-14, BEACOPP эскалированный, ICE),

Таблица 3. Число введений Экстимии за период наблюдения
Table 3. Number of injections of Extimia during the observation period

	п (число введений)	Среднее	Минимум	Медиана	Максимум
ДВККЛ	105	5,3	4	6,0	6
АИБЛ	1	6,0	6	6,0	6
ЛКМ	5	5,6	4	6,0	6
ЛМЗ	5	5,6	4	6,0	6
ПТКЛ	1	6,0	6	6,0	6
ЛХ	66	5,2	4	6,0	6
ММ	5	5,6	5	6,0	6
ПЛЦНС	1	6,0	6	6,0	6
ПМВКЛ	6	5,0	4	5,0	6
ФЛ	15	4,8	4	4,0	6
ХЛЛ	11	5,8	5	6,0	6
Всего	221	5,3	4	6,0	6

Таблица 4. Частота всех зарегистрированных НЯ
Table 4. Frequency of all reported adverse events

	п	%
Боли различной локализации, слабость	6	2,7
Гипертермия	3	1,4
Гипотензия	1/5	0,5
Головная боль	3/6	1,4
Миалгия, боль в спине, артралгия	7/8	3,2
Оссалгия	15/17	6,8
Периостит нижней челюсти	1	0,5
Повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ)	1	0,5
Тошнота	3	1,4
Всего	33/50	14,9

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: показано число пациентов с НЯ в категории (процент, %)/число записей о НЯ (если отличается от числа пациентов). Процент рассчитан от числа пациентов в популяции безопасности.

1 случай ДВККЛ после третьего курса терапии по программе R-DA-EPOCH продолжительностью 3 дня.

Инфекции тяжелой степени (стоматит/мукозит, энтеропа- тия, пневмония и др.), а также применение противомикроб- ных препаратов на протяжении ХТ и в межкурсовой период после каждого цикла терапии при профилактическом ис- пользования Экстимии не регистрировались ни у одного па- циента.

Обсуждение

Иммунохимиотерапия является высокоэффективным мето- дом терапевтического воздействия в лечении ЛПЗ. В междуна- родных и российских клинических рекомендациях представ- лены алгоритмы ведения и лечения больных с учетом рисков рецидива опухоли. Снижение доз препаратов с целью умень- шения токсичности курсов является ответственным шагом, отражающимся на эффективности терапии. Высокий миело- токсический потенциал запланированного режима ХТ и из- вестные факторы риска (пожилой возраст ≥ 65 лет, стадия, ста- тус ECOG, поражение костного мозга, исходная концентрация гемоглобина < 120 г/л и сопутствующая патология) увеличива- ют риски развития ФН, которые необходимо учитывать при вы- боре терапии [21, 22]. Профилактическое введение ПЭГ-Г-КСФ позволяет существенно снизить риски развития ФН (8,3% про- тив 17,3% в группах пэгфилграстима и филграстима соответ- ственно), риски прерывания курса ПХТ вследствие развития ФН, а также сократить сроки пребывания пациента в стациона- ре в связи с развитием ФН (0 против 15 дней в группах пэгфил- грастима и филграстима соответственно) [23].

У пациентов старшей возрастной группы вероятность раз- вития ФН значимо выше. Подгрупповой анализ 245 пациентов- участников с диагнозом ДВККЛ многоцентрового prospetивного наблюдательного исследования MONITOR-Г-КСФ, популяция которых представлена преимущественно лицами пожилого возраста (51% в возрасте ≥ 65 лет и 39,2% – в возрас- те ≥ 70 лет), получавшими терапию по схеме R-СНОР-21, про- демонстрировал прямую корреляцию между вероятностью развития ФН и возрастом [24]. Осложнения на фоне терапии по схеме R-СНОР-21 развиваются чаще у пациентов старше 65 лет (в 35,5% случаев – развитие нейтропении и в 9,8% – ФН по сравнению с 34,8 и 5,9% пациентов 70 лет и старше соответ- ственно). Развитие нейтропении явилось поводом к снижению доз цитостатиков (у 9% больных), удлинению межкурсово- го интервала (у 15,9%), отмене лечения (у 3,7%). Аналогич- ные выводы сделаны V. Bozzoli и соавт. [25]: при агрессивных лимфомах (ДВККЛ) режимы терапии с более короткими ин- тервалами между циклами (СНОР-14) более эффективны, чем стандартные 21-дневные схемы лечения у пожилых людей; своевременная сопроводительная терапия позволяет следо- вать указанным терапевтическим алгоритмам, не снижая эф- фективность проводимого лечения.

Первичная профилактика нейтропении и ФН препаратом Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию, безопасна и эффективна. Многие клинические данные указывают на пре- имущество профилактики ПЭГ-Г-КСФ над филграстимом, особенно при лечении ФН высокого риска [24–26], однако от- сутствие проспективных исследований в профилактике ФН у больных с ЛПЗ на территории РФ ограничивает активное применение ПЭГ-Г-КСФ. Результаты промежуточного анали- за многоцентрового ретроспективно-проспективного наблю- дательного пострегистрационного исследования LEGERITY, изучавшего применение препарата Экстимия® у больных с ЛПЗ, которые получали миелосупрессивную терапию, проде- монстрировали безопасность и высокую эффективность одно- кратного введения фиксированной дозы Экстимии в профи- лактике ФН у больных разной возрастной группы, а особенно пожилых больных, с агрессивными (ДВККЛ, ПМВКЛ, ЛХ, АИБЛ, ПТКЛ, ПЛЦНС) и индолентными (ФЛ, ХЛЛ, ЛМЗ, ММ) лимфомами. Отсутствие значимых НЯ тяжелой степени согласно критериям токсичности, а также отсутствие клини- чески значимых изменений лабораторных показателей указы- вают на преимущество применения Экстимии с точки зрения качества жизни, которое всегда следует учитывать у пациен- тов с онкологическим заболеванием.

Заключение

Данные промежуточного анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального пегилированного Г-КСФ эмпэгфилграстима

Таблица 5. Частота и тяжесть всех зарегистрированных НР Table 5. Frequency and severity of all reported adverse reactions				n	%
Хотя бы одна НР				30/44	13,6
Название НР	Боли различной локализации, слабость	Критерии серьезности	Нет	6	2,7
		Степень НР по классификации СТCAE 5.0	1	6	2,7
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Да	1	0,5
			Нет	5	2,3
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	6	2,7
	Назначались антибиотики	NA	6	2,7	
	Гипертермия	Критерии серьезности	Нет	3	1,4
		Степень НР по классификации СТCAE 5.0	1	1	0,5
			2	1	0,5
			3	1	0,5
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Нет	3	1,4
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	3	1,4
	Назначались антибиотики	NA	3	1,4	
	Гипотензия	Критерии серьезности	Да*	1	0,5
		Степень НР по классификации СТCAE 5.0	4	1	0,5
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Да	1	0,5
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	1	0,5
		Назначались антибиотики	NA	1	0,5
	Головная боль	Критерии серьезности	Нет	2	0,9
		Степень НР по классификации СТCAE 5.0	1	2	0,9
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Нет	2	0,9
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	2	0,9
		Назначались антибиотики	NA	2	0,9
	Миалгия, боль в спине, артралгия	Критерии серьезности	Нет	7	3,2
		Степень НР по классификации СТCAE 5.0	2	7	3,2
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Нет	7	3,2
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	7	3,2
		Назначались антибиотики	NA	7	3,2
	Оссалгия	Критерии серьезности	Нет	15	6,8
		Степень НР по классификации СТCAE 5.0	1	13	5,9
2			2	0,9	
Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?		Нет	15	6,8	
Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?		Нет	15	6,8	
Назначались антибиотики	NA	15	6,8		
Тошнота	Критерии серьезности	Нет	2	0,9	
	Степень НР по классификации СТCAE 5.0	1	2	0,9	
	Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Нет	2	0,9	
	Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	2	0,9	
	Назначались антибиотики	NA	2	0,9	

Примечание. *Связь отмечена как «определенная»; показано число пациентов с НЯ в категории (процент, %)/число записей о нежелательных явлениях (если отличается от числа пациентов), процент рассчитан от числа пациентов в популяции безопасности; относящимися к препарату, по мнению исследователей, считались НЯ с оценкой связи «вероятная», «возможная», «определенная».

(Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Полученные данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпэгфилгратима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата эмпэгфилгратим (Экстимия®) будут сделаны после завершения исследования.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №13 от 17.12.2020). Одобрение и процедуру прове-

дения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Interuniversity Ethics Committee (protocol №13, 12.17.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ЗАО «Биокад». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by JSC BIOCAD. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-40.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258-66.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. 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;25:3158-67.
- Brown R, Hutton J, Burrell A. Cost Effectiveness of Treatment Options in Advanced Breast Cancer in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:1091-102. DOI:10.2165/00019053-200119110-00003
- Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood.* 1996;88:1907-29.
- Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-205.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8-32.
- Japan Society of Clinical Oncology. (2013) Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: G-CSF supportive treatment. Available at: <http://www.jscop-cpg.jp/item/30/index.html/> Accessed: 06.06.2014.
- NCCN. (2014) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines (2014); Clinical practice guidelines in oncology: myeloid growth factors, version 1. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf/](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf) Accessed: 06.06.2014.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14:29-35.
- Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des.* 2004;10:1235-44. DOI:10.2174/1381612043452613
- Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:295-306.
- Whyte S, Cooper KL, Stevenson MD, et al. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health.* 2011;14(4):465-74. DOI:10.1016/j.jval.2010.10.037
- Kubo K, Miyazaki Y, Murayama T, et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174(4):563-70. DOI:10.1111/bjh.14088
- Aapro M, Bocchia 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):3295-304. DOI:10.1007/s00520-017-3842-1
- Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология.* 2015;17(2):45-52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П., и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. *Современная Онкология.* 2020;22(3):133-41 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Grebennikova OP, et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):133-41 (in Russian)].
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2015;4:342-9 [Snegovoi AV, Kagoniia LM, Kononenko IB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2015;4:342-9 (in Russian)].
- Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глоница Н.Н., и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. *Современная Онкология.* 2020;22(4):77-84 [Nesterova EC, Klitochenko TYu, Glonina NN, et al. Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-marketing study of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) to evaluate safety and efficacy in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):77-84 (in Russian)].
- Pettengell R, Johnsen HE, Lugtenburg PJ, et al. Impact of febrile neutropenia on R-CHOP chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Support Care Cancer.* 2012;20:647-52.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 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.
- Cerchione C, De Renzo A, Nappi D, et al. Pegfilgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia in elderly patients with hematological malignancies-bendamustine and G-CSF support. *Support Care Cancer.* 2019;27(5):1587-8. DOI:10.1007/s00520-019-4651
- Gascón P, Krendyukov A, Höbel N, Aapro M. MONITOR-GCSF DLBCL subanalysis: Treatment patterns/outcomes with biosimilar filgrastim for chemotherapy-induced/febrile neutropenia prophylaxis. *Eur J Haematol.* 2018;100(3):241-6. DOI:10.1111/ejh.13002; PMID: 29171913
- Bozzoli V, Tisi MC, Maiolo E, et al. Four doses of unpegylated versus one dose of pegylated filgrastim as supportive therapy in R-CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015;169(6):787-94. DOI:10.1111/bjh.13358; PMID: 25819007
- Leleu X, Gay F, Flament A, et al. Incidence of neutropenia and use of granulocyte colony-stimulating factors in multiple myeloma: is current clinical practice adequate? *Ann Hematol.* 2018;97(3):387-400.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022

OMNIDOCTOR.RU