

Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR

А.В. Снеговой^{✉1}, И.Б. Кононенко¹, И.М. Радюкова², С.А. Орлова³, А.В. Султанбаев⁴, Д.М. Дубовиченко⁵, А.С. Дергунов⁶, А.Ф. Сайдуллаева⁶, Н.Н. Репина⁷, Ю.А. Гронская⁸, Е.И. Россоха⁹, Т.В. Старостина¹⁰, О.В. Акимова¹¹, Ю.А. Васильева¹², З.А. Годжиева¹³, О.Ю. Гаранина¹⁴, Х.И. Горчханова¹⁵, Ю.С. Мачехина¹⁶, А.С. Грачёва⁶, А.Е. Данилова¹⁷, Т.Н. Дмитракова¹⁴, В.Н. Дмитриев¹⁸, М.В. Дмитроченко¹⁹, О.В. Дылинова²⁰, В.О. Елькова¹⁰, А.В. Железняк²¹, И.В. Зубова¹⁹, А.Н. Иванов³, Л.П. Калейкина²², Ю.В. Комоза¹⁴, Д.Н. Королёв²³, Л.Н. Лебедева⁵, А.А. Лебединец²⁴, Н.Н. Мамедгусейнова²⁵, В.С. Мягкова²⁵, Е.И. Матюшина²⁶, К.В. Наровенкова¹⁴, В.М. Николаева²⁷, Д.В. Новиков⁶, Г.Е. Полонская⁶, О.В. Ребрина¹⁹, М.А. Сафронова¹⁹, А.С. Семенова²⁷, И.А. Семенова¹⁴, Р.А. Скотников⁷, Е.П. Соловьёва⁵, А.Н. Татьяненко⁶, А.А. Тетерич¹⁸, В.Н. Тимин²⁶, И.А. Толмачева¹⁴, Я.А. Тюгина²⁸, А.В. Ходкевич¹⁴, Ф.В. Царахова¹³, Я.С. Чапко⁵, М.М. Шегурова²¹, Н.Р. Шакурова²⁹, А.И. Шалина²⁰, Е.А. Шумилкина³, Д.В. Якуба⁶, Т.М. Ибрагимова³⁰, П.С. Феоктистова³⁰, И.В. Сорокина^{30,31}, А.М. Березина³², П.В. Киселёва³¹, О.Н. Мироненко³², О.Н. Присяникова³¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;

³АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁵ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;

⁶ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

⁷ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹⁰БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия;

¹¹ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия;

¹²ГБУЗ Псковской области «Псковский областной клинический онкологический диспансер», Псков, Россия;

¹³ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северной Осетии – Алании, Владикавказ, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Снеговой Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. противоопухолевой терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», председатель Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. E-mail: drsneg@gmail.com

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», исполнительный дир. Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC

Радюкова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии БУЗ ОО КОД

Орлова Светлана Александровна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог АУ РК ОД

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД

Дубовиченко Дарья Михайловна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ АО АК ОД

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд.-нием дневного стационара ГБУЗ ТО ОД

✉ **Anton V. Snegovoy** – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Scientific Research Institute of Urology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: drsneg@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0170-5681

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7142-2986

Irina M. Radiukova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncology Dispensary

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

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Daria M. Dubovichenko – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Aleksandr S. Dergunov – Head Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

- ¹⁴ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер», Брянск, Россия;
- ¹⁵ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетии, Назрань, Россия;
- ¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ¹⁷СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №106», Санкт-Петербург, Россия;
- ¹⁸ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;
- ¹⁹ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;
- ²⁰ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;
- ²¹ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;
- ²²ГБУЗ Республики Мордовии «Республиканский онкологический диспансер», Саранск, Россия;
- ²³ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- ²⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁵ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;
- ²⁶ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;
- ²⁷ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия;
- ²⁸ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;
- ²⁹ОГАУЗ ТО «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия;
- ³⁰ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ³¹АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия;
- ³²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Сайдуллаева Александра Федоровна – зав. отд.-нием химиотерапии, врач высшей категории ГБУЗ ТОКОД

Репина Надежда Николаевна – зав. онкогинекологическим отд.-нием ГУЗ ТОКОД

Гронская Юлия Александровна – врач-онколог университетской клиники ФГБОУ ВО СПбГУ

Россоха Елена Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием дневного стационара КГБУЗ АКОД

Старостина Татьяна Викторовна – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

Акимова Оксана Валерьевна – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Васильева Юлия Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ ПО ПОКОД

Годжиева Зарина Ахсарбековна – врач-химиотерапевт ГБУЗ РОД

Гаранина Ольга Юрьевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Горчханова Хава Иссаевна – врач-онколог ГБУ РОД

Мачехина Юлия Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Грачёва Александра Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Данилова Анастасия Евгеньевна – врач-онколог СПб ГБУЗ «ГП №106»

Дмитракова Татьяна Николаевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ОГБУЗ БООД

Дмитроченко Марина Владимировна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Дылинова Ольга Валерьевна – врач-онколог ГБУЗ ЯО ОКОб

Елькова Виктория Олеговна – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

Железняк Алла Викторовна – врач-онколог ГАУЗ НО НИИКО НОКОД

Зубова Ирина Валентиновна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Иванов Александр Николаевич – врач-онколог АУ РКОб

Калейкина Лилия Павловна – врач-онколог ГБУЗ РМ РОД

Козмоза Юлия Валерьевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Aleksandra F. Saidullaeva – Head Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Nadezhda N. Repina – Head Department, Tula Regional Clinical Oncology Dispensary

Iuliia A. Gronskaia – oncologist, Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-1060-0806

Elena I. Rossokha – Cand. Sci. (Med.), Altai Regional Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0002-5303-3012

Tatiana V. Starostina – oncologist, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

Oksana V. Akimova – oncologist, Ostoverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center

Iuliia A. Vasil'eva – oncologist, Pskov Regional Clinical Oncology Dispensary

Zarina A. Godzhieva – chemotherapist, Regional Oncology Dispensary

Ol'ga Iu. Garanina – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Khava I. Gorchkhanova – oncologist, Republican Oncology Dispensary

Iuliia S. Machechina – oncologist, Botkin Hospital

Aleksandra S. Gracheva – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Anastasiia E. Danilova – oncologist, City Clinic No. 106

Tat'iana N. Dmitrakova – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Oncology Dispensary

Marina V. Dmitrochenko – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Olga V. Dylinova – oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital

Viktoriia O. El'kova – oncologist, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

Alla V. Zhelezniak – oncologist, Nizhniy Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

Irina V. Zubova – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Aleksandr N. Ivanov – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary

Liliia P. Kaleikina – oncologist, Republican Oncology Dispensary

Iuliia V. Komoza – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении (ФН) и инфекций, развившихся по причине ФН, у пациентов с солидными опухолями, получающих миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены финальные результаты многоцентрового проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию. Всем пациентам для первичной профилактики ФН вводили эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно однократно на курс химиотерапии (ХТ) через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов. Первичная конечная точка включала оценку относительной дозоинтенсивности (ОДИ) проведенных курсов ХТ. Конечные точки, представляющие интерес, включали оценку ОДИ проведенных курсов ХТ в разбивке по нозологиям и схемам ХТ, частоту дозолимитирующей нейтропении, частоту развития всех нежелательных реакций у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, включая серьезные НР.

Результаты. С февраля 2021 по декабрь 2022 г. в 41 исследовательском центре Российской Федерации включены 3218 пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Из них 3217 (99,97%) пациентов получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, 2663 (82,8%) пациента вошли в популяцию по оценке ОДИ согласно протоколу исследования. Средний возраст в данной группе больных составил 56,9 года (18–84). ОДИ \geq 85% достигнута у 2415 (90,7%) пациентов. Среднее значение ОДИ составило 96,2% с медианой 100%. Факторы риска развития ФН присутствовали у 1216 (45,7%) пациентов, причем возраст \geq 65 лет был наиболее распространенным фактором риска – 761/2663 (28,6%). Следует отметить, что у пациентов моложе 65 лет ОДИ составляла 91,5%, а у пожилых пациентов (\geq 65 лет) – 88,7%. Дозолимитирующая нейтропения зафиксирована у 19 (0,7%) пациентов. Зарегистрировано 74 нежелательных явления 3–4-й степени тяжести по СТСАЕ v.5 у 59 (1,8%) пациентов. Наиболее частыми среди них были нейтропения, анемия и диарея у 19 (0,7%), 7 (0,2%) и 6 (0,2%) пациентов соответственно. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 17 (0,5%) пациентов.

Заключение. Первичная профилактика ФН пролонгированным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором эмпэгфилграстимом позволяет эффективно поддерживать ОДИ в различных нозологических и терапевтических группах у больных с различными режимами ХТ в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: относительная дозоинтенсивность, нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, химиотерапия, злокачественные новообразования, эмпэгфилграстим, Экстимия

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Радюкова И.М., Орлова С.А., Султанбаев А.В., Дубовиченко Д.М., Дергунов А.С., Сайдуллаева А.Ф., Репина Н.Н., Гронская Ю.А., Россоха Е.И., Старостина Т.В., Акимова О.В., Васильева Ю.А., Годжиева З.А., Гаранина О.Ю., Горчханова Х.И., Мачехина Ю.С., Грачёва А.С., Данилова А.Е., Дмитракова Т.Н., Дмитриев В.Н., Дмитроченко М.В., Дылинова О.В., Елькова В.О., Железняк А.В., Зубова И.В., Иванов А.Н., Калейкина Л.П., Комоза Ю.В., Королев Д.Н., Лебедева Л.Н., Лебединец А.А., Мамедгусейнова Н.Н., Мягкова В.С., Матюшина Е.И., Наровенкова К.В., Николаева В.М., Новиков Д.В., Полонская Г.Е., Ребрина О.В., Сафронова М.А., Семенова А.С., Семенова И.А., Скотников Р.А., Соловьёва Е.П., Татьянаенко А.Н., Тетерич А.А., Тимин В.Н., Толмачева И.А., Тюгина Я.А., Ходкевич А.В., Царахова Ф.В., Чапко Я.С., Шегурова М.М., Шакурова Н.Р., Шалина А.И., Шумилкина Е.А., Якуба Д.В., Ибрагимова Т.М., Феоктистова П.С., Сорокина И.В., Березина А.М., Киселёва П.В., Мироненко О.Н., Присянникова О.Н. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR. Современная Онкология. 2024;26(2):159–171. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Королев Дмитрий Николаевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ ПКОД

Dmitrii N. Korolev – Head Department, Primorsky Regional Oncology Dispensary

Лебедева Людмила Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ АО АКОД

Liudmila N. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Лебединец Андрей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ЛОКБ

Andrei A. Lebedinets – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Clinical Hospital. ORCID: 0009-0002-0240-6656

Мамедгусейнова Наира Ниязиевна – врач-онколог ГБУ РО ОД

Naira N. Mamedguseinova – oncologist, Oncology Dispensary

Мягкова Валерия Сергеевна – врач-онколог ГБУ РО ОД

Valeriia S. Miagkova – oncologist, Oncology Dispensary

Матюшина Елена Ивановна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГУ КРОД

Elena I. Matiushina – Head Department, Komi Republican Oncology Dispensary

Наровенкова Кристина Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Kristina V. Narovenkova – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Николаева Валентина Михайловна – врач-онколог ГБУ РС (Я) ЯРОД

Valentina M. Nikolaeva – oncologist, Yakutsk Republican Oncology Dispensary

Новиков Денис Владимирович – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Denis V. Novikov – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Полонская Галина Ефимовна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Galina E. Polonskaia – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Ребрина Олеся Викторовна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Olesia V. Rebrina – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Сафронова Мария Александровна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Mariia A. Safronova – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Семенова Анна Сергеевна – врач-онколог ГБУ РС (Я) ЯРОД

Anna S. Semenova – oncologist, Yakutsk Republican Oncology Dispensary

Семенова Инесса Александровна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Inessa A. Semenova – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Скотников Роман Александрович – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

Roman A. Skotnikov – oncologist, Tula Regional Clinical Oncology Dispensary

Соловьёва Екатерина Петровна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ АО АКОД

Ekaterina P. Solov'eva – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Татьяненко Анна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Anna N. Tat'ianenko – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study

Anton V. Snegovoy^{✉1}, Inessa B. Kononenko¹, Irina M. Radiukova², Svetlana A. Orlova³, Alexander V. Sultanbaev⁴, Daria M. Dubovichenko⁵, Aleksandr S. Dergunov⁶, Aleksandra F. Saidullaeva⁶, Nadezhda N. Repina⁷, Luliia A. Gronskaiia⁸, Elena I. Rossokha⁹, Tatiana V. Starostina¹⁰, Oksana V. Akimova¹¹, Luliia A. Vasil'eva¹², Zarina A. Godzhieva¹³, Ol'ga Iu. Garanina¹⁴, Khava I. Gorchkhanova¹⁵, Luliia S. Machekhina¹⁶, Aleksandra S. Gracheva⁶, Anastasiia E. Danilova¹⁷, Tat'iana N. Dmitrakova¹⁴, Vadim N. Dmitriev¹⁸, Marina V. Dmitrochenko¹⁹, Olga V. Dylinova²⁰, Viktoriia O. El'kova¹⁰, Alla V. Zhelezniak²¹, Irina V. Zubova¹⁹, Aleksandr N. Ivanov³, Liliia P. Kaleikina²², Luliia V. Komoza¹⁴, Dmitrii N. Korolev²³, Liudmila N. Lebedeva⁵, Andrei A. Lebedinets²⁴, Naira N. Mamedguseinova²⁵, Valeriia S. Miagkova²⁵, Elena I. Matiushina²⁶, Kristina V. Narovenkova¹⁴, Valentina M. Nikolaeva²⁷, Denis V. Novikov⁶, Galina E. Polonskaia⁶, Olesia V. Rebrina¹⁹, Mariia A. Safronova¹⁹, Anna S. Semenova²⁷, Inessa A. Semenova¹⁴, Roman A. Skotnikov⁷, Ekaterina P. Solov'eva⁵, Anna N. Tat'ianenko⁶, Antonina A. Teterich¹⁸, Vladimir N. Timin²⁶, Irina A. Tolmacheva¹⁴, Iana A. Tiugina²⁸, Aleksandra V. Khodkevich¹⁴, Fatima V. Tsarakhova¹³, Iana S. Chapko⁵, Margarita M. Shegurova²¹, Nadezhda R. Shakurova²⁹, Anna I. Shalina²⁰, Elena A. Shumilkina³, Daria V. Iakuba⁶, Tansylu M. Ibragimova³⁰, Polina S. Feoktistova³⁰, Irina V. Sorokina^{30,31}, Anna M. Berezina³², Polina V. Kiseleva³¹, Olga N. Mironenko³², Oxana N. Proslanikova³¹

¹Lopatkin Scientific Research Institute of Urology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary, Russia;

⁴Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

⁵Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

⁶Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia;

⁷Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russia;

⁸Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia;

¹⁰Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russia;

¹¹Ostoverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Kursk, Russia;

¹²Pskov Regional Clinical Oncology Dispensary, Pskov, Russia;

¹³Regional Oncology Dispensary, Vladikavkaz, Russia;

¹⁴Briansk Regional Oncology Dispensary, Briansk, Russia;

¹⁵Republican Oncology Dispensary, Nazran, Russia;

¹⁶Botkin Hospital, Moscow, Russia;

¹⁷City Clinic No. 106, Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Belgorod Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

Тетерич Антонина Анатольевна – зав. отд-нием дневного стационара химиотерапии №1 ОГБУЗ БОД

Тимин Владимир Николаевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГУ КРОД

Толмачева Ирина Анатольевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Тюгина Яна Александровна – врач-онколог ОБУЗ ИООД

Ходкевич Александра Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Царахова Фатима Витальевна – врач-онколог ГБУЗ РОД

Чапко Яна Станиславовна – врач-онколог ГБУЗ АО АКОД

Шегурова Маргарита Михайловна – врач-онколог ГАУЗ НО НИИКО НОКОД

Шакурова Надежда Ревгатовна – врач-онколог ОГАУЗ ТО ТООД

Шалина Анна Игоревна – врач-онколог ГБУЗ ЯО ОКОБ

Шумилкина Елена Александровна – врач-онколог АУ РКОД

Якуба Дарья Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Antonina A. Teterich – Head Department, Belgorod Oncology Dispensary

Vladimir N. Timin – Head Department, Komi Republican Oncology Dispensary

Irina A. Tolmacheva – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Iana A. Tiugina – oncologist, Ivanovo Regional Oncology Dispensary

Aleksandra V. Khodkevich – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Fatima V. Tsarakhova – oncologist, Regional Oncology Dispensary

Iana S. Chapko – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Margarita M. Shegurova – oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

Nadezhda R. Shakurova – oncologist, Tomsk Regional Oncology Dispensary

Anna I. Shalina – oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital

Elena A. Shumilkina – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary

Daria V. Iakuba – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

¹⁹Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;

²⁰Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

²¹Nizhniy Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhniy Novgorod, Russia;

²²Republican Oncology Dispensary, Saransk, Russia;

²³Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russia;

²⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

²⁵Oncology Dispensary, Rostov-on-Don, Russia;

²⁶Komi Republican Oncology Dispensary, Syktyvkar, Russia;

²⁷Yakutsk Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia;

²⁸Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Ivanovo, Russia;

²⁹Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia;

³⁰Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³¹JSC "Biocad", Saint Petersburg, Russia;

³²Russian Academy of National Economy and Public Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of Extimia® (empegfilgrastim, JSC "BIOCAD") in reducing the frequency, duration of neutropenia, the incidence of febrile neutropenia (FN) and infections caused by FN in patients with solid tumors receiving myelosuppressive therapy.

Materials and methods. The paper presents the final results of a multicenter prospective observational post-marketing study of the safety and effectiveness of Extimia® (empegfilgrastim) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy. For the primary prevention of FN, all patients received empegfilgrastim at 7.5 mg subcutaneously once per course of chemotherapy (CT) 24 hours after the end of CT administration. The primary endpoint included an assessment of the relative dose-intensity (RDI) of the CT courses administered. The endpoints of interest included the assessment of the RDI of CT courses by nosology and CT regimen, the frequency of dose-limiting neutropenia, and the incidence of all adverse events (AEs) in patients who received at least one dose of the study medication, including serious AEs.

Results. From February 2021 to December 2022, 3218 patients with various malignancies were included in 41 study centers of the Russian Federation. Of these, 3217 (99.97%) patients received at least one dose of the study drug, and 2663 (82.8%) patients were included in the RDI evaluation population according to the study protocol. The mean age in this group was 56.9 (18–84) years. RDI ≥85% was achieved in 2,415 (90.7%) patients. The mean RDI was 96.2%, with a median of 100%. FN risk factors were present in 1216 (45.7%) patients, with age ≥65 years being the most common risk factor at 761/2663 (28.6%). It should be noted that in patients younger than 65 years, the RDI was 91.5%, and in elderly patients (≥65 years) 88.7%. Dose-limiting neutropenia was reported in 19 (0.7%) patients. There were 74 cases of grade 3–4 AEs (according to CTCAE v.5) in 59 (1.8%) patients. The most common were neutropenia, anemia, and diarrhea in 19 (0.7%), 7 (0.2%), and 6 (0.2%) patients, respectively. Serious AEs were reported in 17 patients (0.5%).

Conclusion. Primary prophylaxis of FN with long-acting granulocyte colony-stimulating factor empegfilgrastim effectively maintains RDI in various nosological and therapeutic groups of patients with different CT regimens in real-world clinical practice.

Keywords: myeloproliferative relative dose-intensity, neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, chemotherapy, malignancies, empegfilgrastim, Extimia

For citation: Snegovoy AV, Kononenko IB, Radiukova IM, Orlova SA, Sultanbaev AV, Dubovichenko DM, Dergunov AS, Saidullaeva AF, Repina NN, Gronskaia IuA, Rossokha EI, Starostina TV, Akimova OV, Vasil'eva IuA, Godzhieva ZA, Garanina Olu, Gorchkhanova Khl, Machekhina IuS, Gracheva AS, Danilova AE, Dmitrakova TN, Dmitriev VN, Dmitrochenko MV, Dylina OV, El'kova VO, Zhelezniak AV, Zubova IV, Ivanov AN, Kaleikina LP, Komoza IuV, Korolev DN, Lebedeva LN, Lebedinets AA, Mamedguseinova NN, Miagkova VS, Matiushina EI, Narovenkova KV, Nikolaeva VM, Novikov DV, Polonskaia GE, Rebrina OV, Safronova MA, Semenova AS, Semenova IA, Skotnikov RA, Solov'eva EP, Tat'ianenko AN, Teterich AA, Timin VN, Tolmacheva IA, Tiugina IaA, Khodkevich AV, Tsarakhova FV, Chapko IaS, Shegurova MM, Shakurova NR, Shalina AI, Shumilkina EA, Iakuba DV, Ibragimova TM, Feoktistova PS, Sorokina IV, Berezina AM, Kiseleva PV, Mironenko ON, Prosiyanikova ON. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):159–171. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829

Информация об авторах / Information about the authors

Ибрагимова Тансылу Магсумовна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Tansylu M. Ibragimova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Феоктистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Polina S. Feoktistova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-0340-7119

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ст. федеральный мед. советник АО «Биокад»

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, JSC "Biocad". ORCID: 0000-0002-9404-3698

Березина Анна Михайловна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС

Anna M. Berezina – independent expert of research projects, Russian Academy of National Economy and Public Administration of the President of the Russian Federation. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Киселёва Полина Владимировна – специалист по техническому сопровождению АО «Биокад»

Kiseleva V. Polina – technical support specialist, JSC "Biocad"

Мироненко Ольга Николаевна – канд. экон. наук, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС

Olga N. Mironenko – Cand. Sci. (Econ.), Russian Academy of National Economy and Public Administration of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8952-8386

Просьяникова Оксана Николаевна – канд. мед. наук, федеральный мед. советник АО «Биокад»

Oxana N. Prosiyanikova – Cand. Sci. (Med.), JSC "Biocad". ORCID: 0009-0005-3684-6301

Введение

Литературные данные убедительно свидетельствуют о том, что поддержание запланированной дозоинтенсивности влияет на эффективность проводимой химиотерапии (ХТ), особенно в случае высокочувствительных к терапии опухолей [1–7]. Относительная дозоинтенсивность (ОДИ) – это отношение количества доставленного химиотерапевтического агента к запланированной стандартной схеме дозирования в течение определенного периода времени. Показатели ОДИ являются индикаторами оценки возможностей проводимой лекарственной терапии в связи с потенциальным влиянием на показатели выживаемости. Впервые это продемонстрировано в анализе 20-летнего наблюдения у пациентов, перенесших радикальную мастэктомию по поводу местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ) и получивших адъювантную ХТ в режиме CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-Фторурацил) [2]. По результатам данного исследования у пациенток, которые получили не менее 85% плановой дозы ХТ, показатель безрецидивной выживаемости составил 49%, а общей выживаемости – 52%, в то время как при снижении ОДИ ниже 65% эффективность адъювантной ХТ была сопоставима с эффектом плацебо. В последующих работах показано, что сохранение дозоинтенсивности на уровне $\geq 85\%$ связано с улучшением показателей выживаемости при распространенном раке яичников и РМЖ [8, 9].

Основными причинами снижения ОДИ являются различные виды токсичности ХТ, и в первую очередь гематологическая [10, 11]. Длительная нейтропения и связанные с ней различные инфекционные осложнения являются причиной редукции доз ХТ и/или задержки начала очередного курса ХТ. Поэтому с целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития фебрильной нейтропении (ФН) после завершения введения цитостатической терапии применяются препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Последние, в зависимости от продолжительности лечебного действия, делятся на короткие и пролонгированные формы [12, 13].

Для первичной профилактики ФН короткий Г-КСФ филграстим рекомендуется вводить ежедневно до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не вернется к нормальному диапазону после прохождения надира, и в среднем для этого необходимо выполнить 10–11 инъекций [14]. В реальной клинической практике этот показатель зачастую ниже, чем в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), и составляет в среднем 3–4 дня, что ставит под угрозу эффективность проводимой профилактики [15, 16]. В исследовании P. Cornes и соавт. риски снижения доз ХТ (относительный риск 0,69, $p < 0,05$) и задержки ХТ (относительный риск 0,70, $p < 0,05$) при применении Г-КСФ длительного действия были значимо ниже, чем при применении Г-КСФ короткого действия [17]. Результаты еще одного метаанализа, в котором сравнивались эффективность и безопасность всех препаратов класса Г-КСФ, с включением 73 РКИ показали, что Г-КСФ длительного действия эффективнее Г-КСФ короткого действия в снижении риска развития ФН [18]. Оригинальный пролонгированный Г-КСФ российского производства эмпэгфилграстим в этом метаанализе вошел в тройку лучших по профилактике тяжелой нейтропении.

Эмпэгфилграстим представляет собой ковалентный конъюгат филграстима, связанный с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Пролонгированное действие достигается благодаря снижению почечного клиренса за счет увеличения молекулярной массы. Поэтому препарат остается в организме до тех пор, пока число нейтрофилов не восстановится и они не начнут разрушать эмпэгфилграстим. Благодаря этому в течение одного цикла ХТ препарат может вводиться однократно. Эффективность и безопасность эмпэгфилграстима в сравнении с филграстимом оценены в РКИ у пациенток с РМЖ [19]. Показано, что однократное подкожное введение эмпэгфилграстима после каждого цикла ХТ эффективнее

Таблица 1. Популяции для статистического анализа и причины исключения из популяции для анализа ОДИ (пациенты, включенные в финальный анализ)
Table 1. Statistical analysis populations and causes for exclusion from the relative dose-intensity (RDI) analysis population (patients included in the final analysis)

Параметр	абс.	%
Включены в анализ	3218	100,0
Популяция безопасности	3217	100,0
Популяция по оценке ОДИ	2663	82,8
Исключены из популяции ОДИ	555	17,2
Основные причины исключения из анализа ОДИ:		
1–2 цикла ХТ или больше 2 пропусков эмпэгфилграстима	189	5,9
нет точной информации о причинах досрочного завершения	341	10,6
нет точной информации о схеме и/или получении препаратов	25	0,8
Примечание. В случае причины завершения исследования «Прогрессирование, смерть» данные пациентов не исключались по причине небольшого числа фактических курсов ХТ или пропусков эмпэгфилграстима.		

филграстима в снижении риска развития тяжелой нейтропении при сопоставимом профиле безопасности. Для оценки эффективности и безопасности первичной профилактики ФН в реальной клинической практике на фоне поддерживающей терапии эмпэгфилграстимом компания «БИОКАД» приняла решение провести «Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию».

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Экстимия® (МНН – эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, развившихся по причине ФН, у пациентов с солидными опухолями, получающих миелодиспластическую терапию.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование пациентов, которым в соответствии с установленным диагнозом была назначена соответствующая цитотоксическая терапия, а также препарат Экстимия® (МНН – эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, связанных с развитием ФН. Исследование проходило в 41 центре Российской Федерации. Основными критериями включения являлись гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования, возраст 18–80 лет, статус по шкале ECOG 0–2, нормальные показатели функции почек и печени, наличие письменного информированного согласия об участии в исследовании. Пациенты исключались из исследования, если они имели документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам, если применялись антибиотики менее чем за 72 ч до первого введения препарата в исследовании, если проводилась лучевая терапия менее чем за 30 дней до начала исследования (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов), если проводилось хирургическое вмешательство менее чем за 21 день до включения в исследование. Пациенты наблюдались на протяжении 4–8 циклов ХТ. Эмпэгфилграстим назначался в каждом цикле ХТ не ранее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов.

В исследование включены 3218 пациентов, из которых у 3217 (99,97%) есть данные о получении хотя бы одной дозы

эмпэгфилграсима. Эти пациенты вошли в популяцию безопасности. В популяцию для оценки ОДИ полученной ХТ включили 2663 (82,8%) пациента. Причины исключения из популяции для анализа ОДИ представлены в табл. 1.

Критерии оценки. Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании была ОДИ проведенных курсов миелосупрессивной терапии. ОДИ рассчитывалась как отношение, выраженное в процентах, актуальной дозоинтенсивности к планируемой дозоинтенсивности. Актуальная и планируемая дозоинтенсивность (доза препарата, получаемого в единицу времени) рассчитываются как отношение стандартизованной кумулятивной дозы к длительности терапии. При получении нескольких препаратов ОДИ миелосупрессивной терапии оценивалась с помощью усреднения индивидуальных ОДИ для получаемых пациентом препаратов. Если терапия была прекращена по причине прогрессирования заболевания или смерти, планируемая длительность терапии рассчитывалась на основе числа фактических циклов курса. Аналогично проведен анализ в случае досрочного выбывания по причине отсутствия препарата и в случае смены терапии из-за причин, отличных от прогрессирования или смерти. В случае прерывания терапии по другим причинам оставшиеся запланированные циклы учитывались с планируемой длительностью и нулевой дозой. Пропущенные циклы также учитывались с нулевой дозой. Актуальная длительность терапии рассчитывалась как разность в днях между датой последнего введения препарата ХТ и датой первого введения, плюс планируемая длительность цикла в днях, плюс 1 день. Планируемая длительность терапии рассчитывалась на основе числа циклов курса, умноженного на длительность цикла (в днях). Актуальная кумулятивная доза рассчитывалась как сумма реально полученных пациентом доз препарата за период терапии. Вторичными конечными точками стали ОДИ проведенных курсов цитотоксической терапии, группированные по нозологиям, ОДИ проведенных курсов цитотоксической терапии, отсортированные по схемам лечения, частота развития нейтропении, приведшей к редукции дозы цитостатических препаратов и/или удлинению интервала между циклами, частота всех случаев нежелательных реакций (НР), частота случаев НР 3–4-й степени, серьезных нежелательных реакций, развития тяжелых инфекций (3–4-й степени) и назначения антибиотиков. Все нежелательные явления (НЯ) ранжировались в соответствии с классификацией Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0.

Статистический анализ. Статистический отчет выполнен с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics. Описательная статистика для количественных показателей представлена в виде среднего значения ± стандартное отклонение и медианы, для категориальных признаков – в виде числа пациентов с тем или иным признаком и его доли от общего размера выборки.

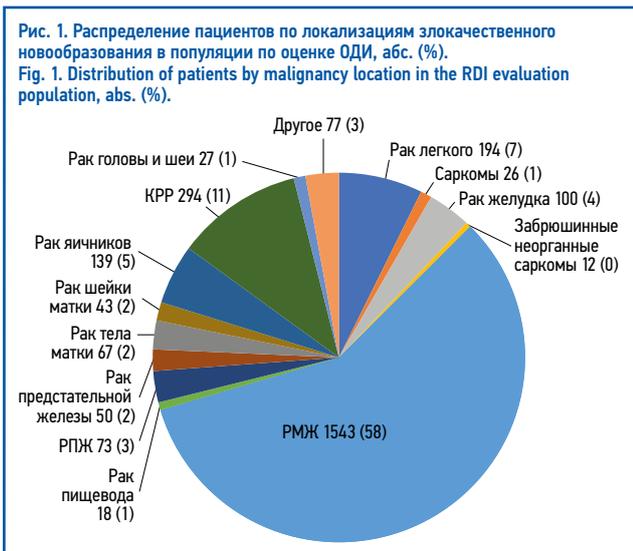
Результаты

С февраля 2021 по декабрь 2022 г. в исследование включены 3218 пациентов, из которых 3217 получили хотя бы одну дозу эмпэгфилграсима. Характеристики пациентов представлены в табл. 2. Медиана возраста составила 59 лет. Большинство пациентов – 2276 (70,7%) – были моложе 65 лет, заболевание II–III стадии было диагностировано в 2244 (69,8%) случаях. Терапию по поводу распространенного заболевания получали 1296 (40,3%) больных. Подавляющее большинство составили пациенты с диагнозом РМЖ – 1758 (54,6%). Также ведущими локализациями в структуре являлись колоректальный рак (КРР) – 327 (10,2%), рак легкого – 238 (7,4%), рак яичников – 216 (6,7%).

Фактическое число циклов и длительность наблюдения. За весь период наблюдения проведено 16 595 циклов ХТ, из которых в 15 978 применялся эмпэгфилграсим. Среднее количество циклов составило 5,1±2,04 с медианой 4. Среднее количество введений эмпэгфилграсима составило 5,0±2,12

Таблица 2. Характеристики пациентов (n=3218)
Table 2. Patient characteristics (n=3218)

Признак	Значение	%
Возраст, среднее ± CO	57,1±11,25	–
Возраст, медиана	59	–
Возраст ≥65 лет	941	29,2
Женский пол	2550	79,2
Наличие сопутствующих заболеваний	1831	56,9
ECOG PS		
0	1992	61,9
1	772	24,0
2	454	14,1
Стадия заболевания на момент постановки диагноза		
I	266	8,3
II	1025	31,9
III	1219	37,9
IV	707	22,0
Локализация опухоли		
рак легкого	238	7,4
саркомы костей и мягких тканей	30	0,9
рак желудка	142	4,4
забрюшинные неорганные саркомы	14	0,4
РМЖ	1758	54,6
рак пищевода	26	0,8
РПЖ	92	2,9
рак предстательной железы	71	2,2
рак тела матки	103	3,2
рак шейки матки	64	2,0
рак яичников	216	6,7
КРР	327	10,2
рак головы и шеи	43	1,3
другое	94	2,9
Линии терапии		
N/A*	1922	59,7
1-я	818	25,4
2-я	237	7,4
3-я	115	3,6
4-я	51	1,6
5+	75	2,3
Вид терапии (на момент заполнения ИРК)		
адьювантная	737	22,9
неоадьювантная	1185	36,8
терапия по поводу распространенного заболевания	1296	40,3
Примечание. ИРК – индивидуальная регистрационная карта; *не применимо.		



с медианой 4. Средняя длительность наблюдения за пациентом была $3,36 \pm 1,44$ мес с медианой 2,99 мес.

В популяцию для оценки ОДИ включены 2663 (82,8%) пациента, у которых было зарегистрировано не более 2 пропусков введения эмпагфилграстима, а также были указаны причины преждевременного завершения терапии. Количество циклов ХТ составило 14 730, а количество введений препарата эмпагфилграстим – 14 368. Распределение по нозологиям соответствовало общей когорте пациентов (рис. 1).

Средний возраст больных составил $56,9 \pm 11,32$ года. ОДИ $\geq 85\%$ достигнута у 2415 (90,7%) пациентов. ОДИ по нозологиям представлена в табл. 3. Среднее значение ОДИ составило $96,2 \pm 9,9\%$, медиана – 100%.

Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии (табл. 4). Наиболее часто применялись режимы ХТ АС (доксорубин + циклофосфамид), в том числе дозуплотненные – 867 (32,5%) человек, паклитаксел + карбоплатин – 275 (10,3%), DCH – 203 (7,6%) и FOLFOX6 – 180 (6,9%).

Факторы риска развития ФН присутствовали у 1216 (45,7%) пациентов, причем возраст ≥ 65 лет был наиболее распространенным фактором риска 761/2663 (28,6%); табл. 5. 88,7% (677/763) пациентов в возрасте 65 лет и старше достигли ОДИ $\geq 85\%$ со средним значением ОДИ $95,6 \pm 10,9$.

Среднее количество введений эмпагфилграстима составило $5,4 \pm 1,88$, медиана 4. Средняя длительность наблюдения за пациентом была $3,6 \pm 1,3$ мес, медиана – 3,6 мес.

Оценка многофакторной модели для ОДИ по пациентам. С помощью многомерной логистической регрессии оценили ассоциацию ОДИ $< 85\%$ со следующими переменными: пол, возраст, ECOG, сопутствующие заболевания, предшествующая лучевая терапия, гемоглобин < 12 г/дл, недостаточное питание. Логистическая регрессия для ОДИ $< 85\%$ была оценена у 2662 пациентов с доступными данными для всех переменных. Статистически значимым образом с ОДИ $< 85\%$ ассоциированы высокий статус ECOG и предшествующая лучевая терапия (табл. 6).

Нейтропения различной степени тяжести, а также ФН, соответствующие критериям CTCAE v5.0, зарегистрированы у 31 (0,8%) и 3 (0,1%) пациентов соответственно. Дозолимитирующая нейтропения зафиксирована в 19 (0,7%) случаях. Основные причины изменения дат проведения циклов ХТ представлены в табл. 7. Причины снижения доз ХТ зарегистрированы у 46 пациентов в 64 циклах ХТ. Снижения доз по причине гематологической токсичности зарегистрированы у 4 пациентов: у 2 пациентов зафиксирована анемия, у 2 пациентов развилась тромбоцитопения. Из основной терапии в снижении доз ХТ наибольший вклад внесли таксаны и препараты на основе платины.

Всего в исследовании зарегистрировано 383 НЯ, из которых 74 соответствовали 3–4-й степени тяжести по CTCAE. Из 15 978 ($n=3217$) инъекций эмпагфилграстима НР, которые имели связь

Таблица 3. ОДИ проведенных курсов миелосупрессивной терапии по нозологиям
Table 3. RDI of the administered courses of myelosuppressive therapy by nosology

Локализация опухоли, n	ОДИ $\geq 85\%$, %	ОДИ, %, среднее \pm CO
PMJ (1543)	93,9	$97,29 \pm 8,03$
КРР (294)	88,4	$95,14 \pm 10,66$
Рак легкого (194)	90,7	$95,51 \pm 11,36$
Саркомы костей и мягких тканей (26)	96,2	$98,6 \pm 5,95$
Рак желудка (100)	84,0	$93,56 \pm 11,86$
Рак пищевода (18)	72,2	$91,48 \pm 17,70$
РПЖ (73)	86,3	$94,18 \pm 11,81$
Рак предстательной железы (50)	98,0	$98,67 \pm 4,63$
Рак тела матки (67)	68,7	$88,25 \pm 17,03$
Рак шейки матки (43)	74,4	$91,59 \pm 13,60$
Рак яичников (139)	84,2	$94,96 \pm 12,56$
Рак головы и шеи (27)	88,9	$96,42 \pm 13,31$
Забрюшинные саркомы (12)	100	$100,07 \pm 4,97$

с исследуемой терапией, развились в 124/3217 (0,8%) случаев (прил. 1). В структуре зарегистрированных НР наиболее частыми стали боли в месте введения препарата различной степени тяжести – 14/124 (11,3%), лейкоцитоз 14/124 (11,3%), боль в спине 12/124 (9,7%). Большинство нежелательных явлений соответствовало критериям 1–2-й степени тяжести по классификации CTCAE.

В исследовании зарегистрировано 17 серьезных НЯ у 11 пациентов (см. прил. 2), из которых 1 серьезное НЯ – нарушение со стороны гепатобилиарной системы 2-й степени тяжести по классификации CTCAE – имело сомнительную связь с исследуемым препаратом. Отмена эмпагфилграстима зафиксирована в 1 случае в связи с развитием болей, в том числе в месте введения, 3-й степени тяжести по CTCAE.

Обсуждение

Ранее проводившиеся исследования реальной клинической практики показали, что значительная часть пациентов получают менее интенсивную, чем планировалось, терапию, что приводит к потере эффективности лечения у пациентов с потенциально излечимыми злокачественными новообразованиями [20]. Первичная профилактика Г-КСФ улучшает результаты лечения, уменьшая глубину и продолжительность нейтропении, тем самым снижая риск развития ФН и поддерживая запланированную дозointенсивность [21]. Обновленные рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) указывают на рутинную первичную профилактику Г-КСФ для схем с риском ФН $> 20\%$, а также для схем с риском развития ФН 10–20% с наличием дополнительных факторов риска [22]. Согласно протоколу исследования DEFENDOR первичная профилактика ФН эмпагфилграстимом проводилась пациентам, получающим режимы ХТ с высоким риском ФН $> 20\%$, пациентам, получающим режимы с промежуточным риском 10–20% и имеющим дополнительные факторы риска, а также тем пациентам, которые, по мнению врача, имели высокий риск дозолимитирующей нейтропении. Ранее в рамках регистрационного клинического исследования эмпагфилграстим продемонстрировал превосходящую эффективность над филграстимом: частота развития нейтропении 3–4-й степеней тяжести составила 44% в группе пациентов, получавших Экстимия®, и 79% – в группе филграстима; длительность нейтропении любой степени тяжести – 2 дня в группе Экстимия® и 4 дня – в группе филграстима; длительность нейтропении 4-й степени тяжести – 0,8 в группе Экстимия® и 1,7 – в группе филграстима [19]. Доза и продолжительность терапии короткими

Таблица 4. ОДИ по режимам цитотоксической терапии
Table 4. RDI by cytotoxic therapy regimens

Схема ХТ	n (%)	ОДИ \geq 85%, %
АС \times 4	385 (14,5)	96,1
АС \times 4 \rightarrow (D + трастузумаб) \times 4	13 (0,5)	100,0
АС \times 4 \rightarrow (D + трастузумаб + пертузумаб) \times 4	12 (0,5)	100,0
АС \times 4 \rightarrow D \times 4	166 (6,2)	98,2
АС \times 4 \rightarrow P \times 4	37 (1,4)	92,0
АС \times 4 (dose-dense)	254 (9,5)	92,2
DC	130 (4,8)	96,2
DCH \pm пертузумаб	203 (7,6)	94,1
FLOT	84 (3,2)	83,3
FOLFIRI \pm афлиберцепт, бевацизумаб, панитумумаб	56 (2,2)	90,1
FOLFIRINOX	55 (2,1)	89,1
FOLFOX6 \pm бевацизумаб, панитумумаб, цетуксимаб	180 (6,9)	88,6
FOLFOXIRI	11 (0,4)	81,8
HD AI	19 (0,7)	94,7
XELOX	18 (0,7)	94,4
Гемцитабин + доксорубин	10 (0,3)	50,0
Доксорубин	11 (0,4)	90,9
Доцетаксел \pm бевацизумаб, трастузумаб, пертузумаб	163 (6,2)	92,4
Доцетаксел + карбоплатин	12 (0,5)	83,3
Доцетаксел + цисплатин	10 (0,3)	70,0
DCF	14 (0,5)	92,9
Иксабепилон	19 (0,7)	94,7
Иринотекан \pm бевацизумаб	26 (0,9)	96,6
Кабазитацел	11 (0,4)	90,9
Паклитаксел	59 (2,3)	96,6
Паклитаксел + карбоплатин \pm бевацизумаб	266 (10,0)	76,0
Паклитаксел + цисплатин \pm бевацизумаб	30 (1,1)	68,8
Пеметрексед + карбоплатин \pm бевацизумаб	12 (0,5)	91,7
Трастузумаб эмтанзин	12 (0,5)	100,0
Эрибулин	27 (1,0)	96,3
Этопозид + карбоплатин \pm атезолизумаб	25 (0,8)	95,8
Этопозид + цисплатин	16 (0,6)	87,5
Другая	308 (11,5)	–
Всего	2663 (100,0)	–

Примечание: n – число пациентов с данным режимом ХТ; АС – доксорубин + циклофосфамид, D – доцетаксел, DC – доцетаксел + циклофосфамид, DCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб, FLOT – доцетаксел + оксалиплатин + кальция фолилат + фторурацил, FOLFIRI – кальция фолилат + фторурацил + иринотекан, FOLFIRINOX – фолилат кальция + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан, FOLFOX6 – кальция фолилат + фторурацил + оксалиплатин, FOLFOXIRI – кальция фолилат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан, HD AI – доксорубин + ифосфамид, XELOX – капецитабин + оксалиплатин, DCF – доцетаксел + цисплатин + фторурацил.

Таблица 5. Факторы риска развития ФН
Table 5. Febrile neutropenia risk factors

Факторы риска (N=2663)	n	%
Женский пол	2131	80,0
Проводилось хирургическое вмешательство по поводу опухоли	1214	45,6
Отсутствие антимикробной профилактики	1050	39,4
Возраст \geq 65 лет	761	28,6
ECOG \geq 2	345	13,0
Гемоглобин <12 г/дл	330	12,4
Предшествующая лучевая терапия	241	9,0
Недавние обширные хирургические вмешательства	114	4,3
Наличие в анамнезе нейтропении до начала оцениваемого лечения	92	3,5
Недостаточное питание	85	3,2
Тяжелые сопутствующие заболевания	83	3,1
Почечная, печеночная недостаточность	19	0,7
Открытые раны или раневая инфекция	12	0,5
Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга	3	0,1
Есть хотя бы один фактор	1216	45,7

Таблица 6. Оценка ассоциации факторов риска с ОДИ<85% с помощью многомерной логистической регрессии
Table 6. Assessment of the association of risk factors with RDI <85% using multivariate logistic regression

Фактор риска	ОШ [95% ДИ]	p
Пол женский	0,81 [0,60–1,12]	0,197
Возраст/5, лет*	1,04 [0,97–1,10]	0,264
ECOG:		
1	1,59 [1,19–2,11]	0,002
2	2,03 [1,06–3,71]	0,026
Тяжелые сопутствующие заболевания	1,43 [0,73–2,62]	0,267
Предшествующая лучевая терапия	1,55 [1,03–2,28]	0,031
Гемоглобин <12 г/дл	1,07 [0,72–1,55]	0,741
Недостаточное питание	1,68 [0,89–3,00]	0,094

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; *представлена оценка эффекта для увеличения возраста на 5 лет.

Таблица 7. Основные причины изменения дат проведения циклов ХТ
Table 7. Main causes for changing the timing of chemotherapy cycles

Число пациентов с задержкой ХТ/число циклов с задержкой ХТ	Причина задержки
49/51	Новая коронавирусная инфекция
34/42	Изменения в анализах
112/113	Выходные/праздники
103/135	Личные обстоятельства
34/35	Обследование/дообследование/консультация
305/406	Семейные обстоятельства
19/22	Нейтропения
55/66	НЯ
47/48	Острая респираторная вирусная инфекция
8/20	Смена терапии
13/19	Тромбоцитопения

формами Г-КСФ индивидуальны и определяются ее клинической эффективностью, оцениваемой по динамике уровня нейтрофилов. Клинические исследования подтвердили, что 10–11-дневное лечение филграстимом является необходимым для оптимальной защиты от ФН [23, 24]. Внедрение в практику пегилированных форм Г-КСФ, которые выводятся преимущественно за счет нейтрофил-опосредованных механизмов и, следовательно, имеют «саморегулирующуюся» фармакокинетику, открыло дополнительные возможности профилактики ФН. Одна инъекция пегилированного Г-КСФ на курс ХТ эквивалентна 10–11 дням приема филграстима в обеспечении поддержания нормального уровня нейтрофилов и более эффективна для профилактики ФН [25–27].

Первичной конечной точкой исследования была оценка ОДИ проведенных курсов ХТ на фоне первичной профилактики эмпэгфилграстимом. В зарубежной литературе сообщалось о случаях задержки терапии и развития ФН, когда пегилированный Г-КСФ использовался в качестве поддерживающей терапии дозоуплотненных режимов у больных РМЖ. Стоит отметить, что большинство исследований носило ретроспективный характер [28, 29] или же были проспективными с очень ограниченным числом пациентов [30]. Успешные значения ОДИ были достигнуты в 2 исследованиях, проводившихся в Японии, при применении 3,6 мг пэгфилграстима для поддержки высокодозной ХТ (95,2 и 96,8% соответственно) [31, 32].

В популяцию по оценке ОДИ в исследовании DEFENDOR включены 2663 пациента, большинство из которых имели диагноз РМЖ. Согласно литературным данным ОДИ < 85% у больных РМЖ, раком легкого и раком яичников связана с ухудшением результатов терапии [2, 33]. Исследование DEFENDOR показало, что 93,9% пациентов с РМЖ достигли ОДИ ≥ 85%, средняя ОДИ составила 97,3% ± 8,0, медиана – 100%. Стоит отметить, что при применении режимов ХТ с риском развития ФН > 20% (ddAC, DCH, DCHP) средняя ОДИ составила 97,0, 98,3 и 94,0 соответственно, а доля пациентов с ОДИ ≥ 85% – 92,1, 98,7 и 84,9% соответственно.

У пациентов с КРР средняя ОДИ составила 95,1 ± 10,7% с медианой 99,1%. Наиболее часто использовались схемы FOLFIRI и FOLFOX6: 56/327 (17,2%) и 180/327 (47%) соответственно. Режим FOLFOX относится к режиму промежуточного риска развития ФН [34]. Следует отметить, что у 1/2 (51,7%) пациентов, получавших данный режим, имелись дополнительные факторы риска, основным из которых был возраст 65 лет и старше. Это обстоятельство переводит пациентов из промежуточного риска развития ФН в высокий. Систематический обзор и метаанализ показали значительное увеличение смертности среди пациентов с КРР, получавших лечение FOLFIRI или FOLFIRI при ОДИ < 80% или < 85% по сравнению с теми, кто получал терапию с ОДИ ≥ 80% или ≥ 85% [10]. Включение в терапию таргетных препаратов может вносить гетерогенность во влияние ОДИ на выживаемость. Например, добавление бевацизумаба к FOLFOX6 позволяет при более низкой ОДИ FOLFOX6 достичь эквивалентной выживаемости по сравнению с более высокой ОДИ без бевацизумаба [35].

Представляют интерес результаты DEFENDOR у пациентов с саркомами костей и мягких тканей со средней ОДИ 98,6 ± 6,0, с медианой 100,0. Следует отметить, что доля пациентов, достигших ОДИ > 90%, составила 96,2%. Схемы лечения, применяемые в терапии сарком, включают высокодозные режимы, позволяющие преодолеть резистентность и использовать препараты повторно после стандартных доз. Помимо общепринятых факторов риска в литературе описывают дополнительные независимые факторы риска, такие как низкий вес пациента, саркомы костей, уровень альбумина < 4,2 г/дл, а также наличие в организме большого источника инфекции [36]. Все это является предпосылками высокого риска развития ФН, составляющего более 50%, даже несмотря на первичную профилактику короткими формами Г-КСФ [37].

Режим FOLFIRINOX, применяемый при метастатическом раке поджелудочной железы (РПЖ), обладает не только высокой эффективностью, но и высокой токсичностью,

в том числе гематологической. Первичная профилактика Г-КСФ поддерживает дозоинтенсивность, улучшая показатели выживаемости при использовании FOLFIRINOX [38]. В DEFENDOR ОДИ > 85% была достигнута у 89,1% пациентов, принимающих FOLFIRINOX, со средним значением ОДИ 95,0 ± 10,1% и медианой 98,3.

Согласно рекомендациям NCCN [22] значимыми в развитии ФН факторами риска являются возраст 65 лет и старше, предшествующая химиолучевая терапия, почечная и печеночная недостаточность, длительно существующая нейтропения, цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга, а также недавние обширные хирургические вмешательства и наличие раневой поверхности. Специалисты Российского общества поддерживающей терапии в онкологии RASSC добавляют к вышеперечисленным факторам риска женский пол, отсутствие антимикробной профилактики, статус ECOG и недостаточное питание [34]. Впервые проведена оценка связи имеющихся факторов риска со снижением ОДИ на фоне применения эмпэгфилграстима. Регрессионный анализ показал, что статистически значимыми являются предшествующая лучевая терапия и статус ECOG. В целом известно, что лучевая терапия в дополнение к ХТ, а также статус ECOG 1 и 2 увеличивает частоту миелосупрессии [39]. В клинической практике следует обратить внимание на эти факторы риска у пациентов, получающих режимы ХТ, с риском развития ФН < 20%.

Нейтропения явилась причиной отсрочки ХТ в 19 (0,7%) случаях и ни разу не указывалась как причина снижения доз химиопрепаратов. Это соответствует литературным данным о том, что нейтропения чаще является причиной задержек терапии, чем снижения доз препаратов [40]. Наиболее частыми причинами задержки ХТ были личные и семейные обстоятельства, а также выходные и праздничные дни. Частота ФН составила 3 (0,1%), что значительно ниже частоты ФН (5%), о которой сообщили G. Von Minckwitz и соавт. в метаанализе исследований, в которых использовалась доза 6 мг пегфилграстима в качестве первичной профилактики для поддержки стандартной интервальной ХТ у больных РМЖ [41]. Учитывая, что ФН связана со значительной заболеваемостью, смертностью и стоимостью терапии [42], профилактика эмпэгфилграстимом может значительно снизить бремя, возлагаемое как на отдельных пациентов, так и на систему здравоохранения в целом.

Ограничением настоящего исследования стал недостаточный объем данных в некоторых нозологиях и режимах ХТ, что могло привести к неполным выводам у определенной категории больных. Также наблюдательный характер исследования не позволял влиять на поведение объектов наблюдения, что могло ограничить понимание причинно-следственных связей. И, наконец, отсутствие регистрации анализов крови, которая не была предусмотрена в исследовании, должно учитываться при интерпретации частоты нейтропенических осложнений.

Заключение

Высокий уровень ОДИ выполненных курсов ХТ, низкая частота дозопонижающей нейтропении и ФН свидетельствуют о том, что применение эмпэгфилграстима высокоэффективно и безопасно для первичной профилактики этих осложнений у пациентов с различными солидными опухолями вне зависимости от возраста.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «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.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого этического комитета и локальных этических комитетов. ClinicalTrials.gov No NCT04811443.

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good

Clinical Practice. The study was approved by an independent ethics committee and local ethics committees. ClinicalTrials.gov No NCT04811443.

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 фактических 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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:99-108.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332:901-6.
- Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. 2008;87:277-83.
- Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1205-11.
- Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:479-84.
- Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77:221-40.
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Ларионова В.Б. Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика? *Онкогематология*. 2022;17(1):135-42 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Larionova VB. Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required? *Oncohematology*. 2022;17(1):135-42 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142
- Hanna RK, Poniewierski MS, Laskey RA, et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129:74-80.
- Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, et al. Evaluating the impact of relative total dose intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer – a pooled analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:131.
- Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609-18. DOI:10.1002/onco.13822
- Seebacher V, Reinthaller A, Koelbl H, et al. The Impact of the Duration of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer – A Retrospective Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169272. DOI:10.1371/journal.pone.0169272
- Li L, Ma S, Wu M, et al. The prophylactic effects of long-acting granulocyte colony-stimulating factor for febrile neutropenia in newly diagnosed patients with epithelial ovarian cancer: a randomized controlled study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):373-80. DOI:10.1136/bmjspcare-2019-001862
- Canton C, Boussari O, Boulin M, et al. Impact of G-CSF Prophylaxis on Chemotherapy Dose-Intensity, Link Between Dose-Intensity and Survival in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2022;27(7):e571-9. DOI:10.1093/oncolo/oyac055
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903-9.
- Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer*. 2013;13:11.
- Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Сорокина И.В., и др. Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME. *Современная Онкология*. 2023;25(3):378-84 [Snegovoy AV, Kononenko IB, Sorokina IV, et al. The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):378-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202452
- Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1816-29. DOI:10.1007/s12325-018-0798-6
- 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
- Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева 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):45-5 [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)].
- Chu E, DeVita VT Jr. Principles of Cancer Management. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 295-306.
- Madry R, Poplawska L, Haslbauer F, et al. Results of a prospective dose intensity and neutropenia prophylaxis evaluation programme (DIEPP) in cancer patients at risk of febrile neutropenia due to myelosuppressive chemotherapy. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:238-2.
- National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) V.3.2024. January 30, 2024.
- 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.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903-9.
- 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.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903-9.
- Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep*. 2003;10:715-24.
- Kourlaba G, Dimopoulos MA, Pectasides D, et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23:2045-51.

29. Skarlos DV, Timotheadou E, Galani E, et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2009;77:107-12.

30. Wang X, He Y, Wang T, et al. Efficacy of pegfilgrastim to support neoadjuvant dose-dense epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *Support Care Cancer*. 2019;27(8):3019-25. DOI:10.1007/s00520-018-4572-8

31. Morita S, Kikumori T, Tsunoda N, et al. Feasibility of dose-dense epirubicin and cyclophosphamide with subcutaneous pegfilgrastim 3.6 mg support: a single-center prospective study in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):195-200.

32. Mizuno Y, Fuchikami H, Takeda N, et al. Efficacy of reduced dose of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47:12-7.

33. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, et al. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:203-10.

34. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Клясова Г.А., и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова. Протокол профилактики фебрильной нейтропении гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. 2023–2024; с. 24–35 [Snegovoi AV, Kononenko IB, Klysova GA, et al. Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. Pod red. akad. RAN MI Davydova. Protokol profilaktiki febril'noi neutropenii granulotsitarnymi koloniestimuliruiuschimi faktorami. 2023–2024; p. 24–35 (in Russian)].

35. Nakayama G, Hayashi N, Tanaka C, et al. Addition of bevacizumab to compensate for the negative influence of attenuated relative dose intensity of cytotoxic agents on the outcome in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl. 15):e14614a.

36. Aoyagi T, Morii T, Tajima T, et al. Analysis of the risk factors for febrile neutropenia in patients with bone and soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*. 2015;35(4):2375-83.

37. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-Intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1438-43.

38. Jung JH, Shin DW, Kim J, et al. Primary Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis in Metastatic Pancreatic Cancer Patients Treated with FOLFIRINOX as the First-Line Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3137. DOI:10.3390/cancers12113137

39. 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):3199-212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488

40. Kjeldsted E, Gehl J, Sorensen DM, et al. Patient-Related Characteristics Associated with Treatment Modifications and Suboptimal Relative Dose Intensity of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer – A Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2483. DOI:10.3390/cancers15092483

41. Von Minckwitz G, Schwenglenks M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:608-17.

42. 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ К СТАТЬЕ

Приложение 1. Нежелательные явления (абс.) Appendix 1. Adverse events (abs.)				
НЯ	Степень тяжести по СТCAE			
	1	2	3	4
Анемия	9	2	–	–
Артралгия	8	2	–	–
Боль в месте введения препарата	2	11	1	–
Боль в спине	2	10	–	–
Гастроинтестинальные расстройства	1	1	–	–
Головная боль	1	5	–	–
Диарея	8	2	–	–
Миалгия	1	3	–	–
Мышечная слабость	1	1	–	–
Озноб	1	–	–	–
Пирексия	6	2	–	–
Тошнота	4	–	–	–
Тромбоцитопения	7	–	–	–
Лейкоцитоз	12	2	–	–
Повышение уровня АЛТ	3	–	–	–
Повышение уровня АСТ	2	–	–	–
Повышение АЛТ, АСТ	–	1	1	–
Трансаминаземия	1	–	–	–
Гриппоподобная реакция	1	–	–	–
Нейтропения	–	2	–	2
Токсический гепатит	–	1	–	–
Острая токсикодермия	–	1	–	–
Инфекция мочевыводящих путей	–	–	1	–
Рвота	–	–	1	–
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	–	–	1	–
Реакции гиперчувствительности	–	–	1	–

Приложение 2. Серьезные нежелательные явления Appendix 2. Serious adverse events		
Серьезные НЯ	Степень тяжести по СТCAE	Количество, абс.
Анемия	3	3
Анемия	2	1
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	2	1
Лейкопения	3	1
Нейтропения	1	1
Нейтропения	3	1
Новая коронавирусная инфекция	2	1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	5	1
Повышение артериального давления	3	1
Смерть	5	1
Стоматит	2	1
Тромбоцитопения	4	2
ФН	4	2

Статья поступила в редакцию /
The article received: 06.05.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU