

Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®), АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY

Е. С. Нестерова^{✉1}, 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. Бетророва¹³, Н. В. Фадеева¹⁴, А. А. Гофман¹⁵, Я. М. Марченко¹⁶, С. В. Волошин^{17,18}, Е. А. Пашнева⁵, В. О. Саржевский¹⁹, А. Р. Бабичева²⁰, И. Б. Бондарева²¹, Н. Н. Глонина²², Д. Г. Ищанов²³, И. В. Поддубная²³

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;

⁷ГАУЗ «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», Иркутск, Россия;

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

¹²ГУ «Коми республиканский клинический 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;

¹⁸ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²⁰ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

²¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²²КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

²³ФГБОУ 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

✉ **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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата Экстимия® (международное непатентованное наименование: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД») для применения с целью снижения частоты и продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении (ФН) и инфекций, связанных с развитием нейтропении, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную лекарственную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности препарата Экстимия® (международное непатентованное наименование: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Первоначально исследование определено как ретроспективно-проспективное. Однако только 2 из 671 (0,3%) пациента включены ретроспективно. Таким образом, исследование основано на оценке проспективно собранных данных. Анализ описывает характеристики и терапию 671 пациента с диагнозом «лимфома», которые получили один или несколько циклов химиотерапии в рамках исследования LEGERITY. Конечные точки, представляющие интерес, включали частоту нейтропении 3–4-й степени, частоту ФН, частоту инфекционных осложнений 3–4-й степени, частоту назначений антибактериальной терапии, частоту развития всех случаев нежелательных реакций у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Результаты. Всего в исследование включили 671 пациента, большинство имели диагноз В-клеточной неходжкинской лимфомы (428/671, 64%) и лимфомы Ходжкина (211/671, 31%). Средний возраст пациентов составил 54 года (18–84). Группа пожилых больных (старше 60 лет) составила 35% (236/671). Количество инъекций эмпагфилграстима за весь период наблюдения – 3093 (n=671). Нежелательные явления репортированы в 57/3093 (1,8%) случаях. Наиболее частыми нежелательными явлениями были оссалгии и миалгии легкой и умеренной степени тяжести (27/671, 4%), боли в спине и артралгии (12/671, 1,8%), которые не требовали медикаментозной терапии. У двух пациентов развились серьезные нежелательные реакции – эпизоды гипотензии 4-й степени тяжести по классификации СТСАЕ 5. Не менее 4 курсов химиотерапии получили 529 (78,8%) пациентов. ФН зарегистрирована у 14 из них (2,6%) и не требовала антимикробной терапии.

Заключение. Данные финального 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.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, эмпагфилграстим, пегилированный колониестимулирующий фактор, клиническая практика, практика 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., Бетрзова М. В., Фадеева Н. В., Гофман А. А., Марченко Я. М., Волошин С. В., Пашнева Е. А., Саржевский В. О., Бабичева А. Р., Бондарева И. Б., Глонина Н. Н., Ищанов Д. Г., Поддубная И. В. Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. Современная Онкология. 2023;25(4):422–431. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202539

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

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 КРКОД

Бетрзова Мадина Владимировна – зав. гематологическим отд-нием ГБУЗ ОД, гл. внештатный 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. клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ, доц. каф. факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1784-0375

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

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

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.), Assoc. Prof., Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-1784-0375

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

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia[®], BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a 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. Voloshin^{17,18}, Elena A. Pashneva⁵, Vladislav O. Sarzhevskiy¹⁹, Alina R. Babicheva²⁰, Irina B. Bondareva²¹, Natalia N. Glonina²², Damir G. Ishchanov²³, Irina V. Poddubnaya²³

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;

¹⁸Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

¹⁹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²⁰Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²²Sergeyev Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia;

²³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова». E-mail: vladars100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladars100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Бабичева Алина Руслановна – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова». E-mail: a.babicheva2@mail.ru; ORCID: 0009-0004-6696-2365

Alina R. Babicheva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: a.babicheva2@mail.ru; ORCID: 0009-0004-6696-2365

Бондарева Ирина Борисовна – д-р биол. наук, проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО РУДН. E-mail: i_bondareva@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-8436-8931

Irina B. Bondareva – D. Sci. (Biol.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: i_bondareva@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-8436-8931

Глонина Наталья Николаевна – зав. отд-нем гематологии КГБУЗ «ККБ №1 им. проф. С.И. Сергеева». E-mail: khhemnatali@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7340-7467

Natalia N. Glonina – Department Head, Sergeyev Regional Clinical Hospital №1. E-mail: khhemnatali@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7340-7467

Ищанов Дамир Галимжанович – врач-онколог ФГБОУ ДПО РМАНПО

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

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

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of Extimia® BIOCAD (international non-proprietary name: empegfilgrastim) to reduce the incidence and duration of neutropenia, the incidence of febrile neutropenia (FN) and infections associated with FN in patients with lymphoproliferative diseases receiving myelosuppressive therapy.

Materials and methods. The paper presents the results of a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study of the safety and effectiveness of Extimia® BIOCAD (international non-proprietary name: empegfilgrastim) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. Initially, the study was defined as retrospective-and-prospective. However, only 2 of 671 (0.3%) patients were included retrospectively. Thus, the study is based on the evaluation of prospectively collected data. The analysis describes the characteristics and treatment of 671 patients diagnosed with lymphoma who received one or more cycles of chemotherapy in the LEGERITY study. The endpoints of interest included the incidence of grade 3–4 neutropenia, FN, and grade 3–4 infectious complications, the frequency of antibiotic therapy, and the incidence of all adverse reactions in patients who received at least one dose of the study medication.

Results. A total of 671 patients were enrolled in the study, the majority having B-cell non-Hodgkin lymphoma (428/671, 64%) and Hodgkin lymphoma (211/671, 31%). The mean age was 54 years (18–84); 35% (236/671) of patients were elderly (over 60). The number of injections of empegfilgrastim for the entire observation period was 3093 (n=671). Adverse events were reported in 57/3093 (1.8%) cases. The most common adverse events were mild to moderate ossalgia and myalgia (27/671, 4%), back pain, and arthralgia (12/671, 1.8%), which did not require drug therapy. Two patients developed serious adverse reactions – CTCAE v.5 grade 4 hypotension events. 529 (78.8%) patients received at least 4 courses of chemotherapy. FN was reported in 14 (2.6%) patients and did not require antimicrobial therapy.

Conclusion. The final analysis results confirm the high clinical efficacy and safety of the Russian original pegylated granulocyte colony-stimulating factor empegfilgrastim (Extimia®) in patients with indolent and aggressive lymphomas. The data obtained from real-world clinical practice demonstrate a favorable safety and tolerability profile of empegfilgrastim in all age groups, including the elderly population.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, empegfilgrastim, pegylated colony-stimulating factor, clinical practice, prevention of neutropenia

For citation: Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, Shelekhova TV, Klitochenko Tyu, Khusainova GN, Lysenko IB, Lyalina IS, Demchenkova MV, Orlova SA, Proydakov AV, Berezova MV, Fadeeva NV, Gofman AA, Marchenko YaM, Voloshin SV, Pashneva EA, Sarzhevskiy VO, Babicheva AR, Bondareva IB, Glonina NN, Ishchanov DG, Poddubnaya IV. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):422–431. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202539

Введение

Фебрильная нейтропения (ФН) является потенциально опасным для жизни осложнением, которое развивается вследствие миелосупрессивной химиотерапии (ХТ) в онкогематологии. Развитие ФН в большинстве случаев приводит к увеличению стоимости лечения, удлинению интервала между курсами, снижению дозоинтенсивности иммунохимиотерапии (ИХТ) и в итоге к резкому снижению противоопухолевого ответа [1]. Исследования, проведенные в США, сообщают, что количество госпитализаций онкологических больных, связанных с развитием ФН, достигает в среднем 7,83 случая на 1000 ежегодно, при этом у больных гемобластозами эта цифра колеблется от 43,3 до 117 случаев на 1000 ежегодно [2–4].

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) используют в качестве первичной и вторичной профилактики ФН. Согласно современным международным (NCCN) и российским клиническим рекомендациям по лечению больных онкогематологическими заболеваниями пациенты при проведении ИХТ с риском развития химиоиндуцированной ФН $\geq 20\%$, $10\% \leq \text{ФН} < 20\%$ и $\text{ФН} < 10\%$ относятся к группе высокого, промежуточного и низкого риска соответственно [5, 6]. Показаниями к назначению Г-КСФ являются режимы ИХТ с наличием/отсутствием факторов, повышающих риски ФН, приводящие к рискам развития ФН выше 10% (высокий и средний риск). Результаты ряда исследований продемонстрировали, что первичная и вторичная профилактики ФН с помощью Г-КСФ достоверно снижают частоту возникновения ФН и связанной в этот период инфекционно-ассоциированной смертности, сохраняют значения дозоинтенсивности ИХТ и улучшают противоопухолевый эффект [7, 8]. Несмотря на принятые руководства, первичная профилактика Г-КСФ по-прежнему недостаточно применяется в клинической практике [9]. В связи с этим пациенты часто получают непоследовательные и неоптимальные курсы лечения Г-КСФ [10], что увеличивает риски развития нейтропении.

В настоящее время активно применяют следующие Г-КСФ: филграстим, ленограстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим, эмпэгфилграстим. Филграстим и ленограстим являются представителями Г-КСФ короткого действия, вводятся в виде серии ежедневных инъекций, обладают сопоставимой эффективностью [11]. Результаты клинических исследований указывают на то, что среднее количество инъекций Г-КСФ короткого действия для восстановления абсолютного

количества нейтрофилов до референсного значения составляет минимум 7 доз за цикл ХТ [12, 13]. Пегилированные формы (пэгфилграстим/липэгфилграстим/эмпэгфилграстим; ПЭГ-Г-КСФ) вводят в виде однократной инъекции после каждого цикла ИХТ [14]. Пэгфилграстим одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) в 2002 г., по настоящее время является наиболее применимым препаратом Г-КСФ, который неоднократно демонстрировал высокую эффективность в профилактике ФН в онкогематологической практике по сравнению с короткодействующими Г-КСФ [13, 15–20].

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Японии (n=111), показано, что однократное введение пэгфилграстима по эффективности сопоставимо с 11 дозами филграстима [16]. Ежедневное многократное введение Г-КСФ, в свою очередь, диктует необходимость ежедневного посещения пациентом клиники, что создает дополнительную нагрузку на него, его родственников и медицинский персонал.

В работе Y. Jeon и соавт. [21] применение пэгфилграстима у больных хроническим В-клеточным лимфолейкозом позволило в 3,5 раза сократить частоту развития ФН 3–4-й степени по сравнению с группой исторического контроля: 14,7% против 48,2% в исследуемой когорте по сравнению с группой исторического контроля во время 1-го курса ИХТ, 5,9% против 65,8% во время 2-го курса, 12,9% против 80,6% во время 3-го курса, 10% против 84,6% во время 4-го курса, 3,4% против 83,6% во время 5-го курса и 10,7% против 85,7% во время 6-го курса; $p < 0,001$. Кроме того, кумулятивная частота прерывания ХТ ($p = 0,007$) и смертность от осложнений после полихимиотерапии – ПХТ ($p = 0,032$) заметно снижены в исследуемой когорте по сравнению с исторической группой. Результаты опубликованных исследований указывают на явные преимущества использования ПЭГ-Г-КСФ в сравнении с препаратами короткого действия.

Липэгфилграстим одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) в 2013 г., обладает аналогичным с пэгфилграстимом профилем эффективности и безопасности, прежде всего доступен в европейских странах, и поэтому пока имеется малый опыт его применения [22].

Эмпэгфилграстим представляет собой пролонгированную форму филграстима – ковалентный конъюгат рекомбинантного человеческого Г-КСФ с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Благодаря увеличению

молекулы филграстима исключается выведение препарата путем почечного клиренса. Выведение препарата осуществляется с помощью механизма саморегулируемого нейтрофил-опосредованного клиренса: по мере достижения оптимальной концентрации абсолютного числа нейтрофилов в крови происходит элиминация эмпэгфилграстима [23]. Связываясь с рецептором Г-КСФ, эмпэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, 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. Исследования, проведенные при солидных опухолях (раке молочной железы), подтвердили преимущества эмпэгфилграстима над филграстимом в профилактике развития ФН и укорочении ее сроков [6, 24–26].

Региональная общественная организация «Общество онкогематологов», имеющая огромный опыт работы с солидными опухолями и гемобластомами, 1 июня 2020 г. инициировала многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию, LEGERITY. Первый и второй (промежуточный) этапы анализа данных [27, 28] продемонстрировали высокую эффективность и безопасность эмпэгфилграстима в профилактике ФН в терапии лимфопролиферативных заболеваний.

В работе представлены результаты финального анализа многоцентрового исследования LEGERITY, посвященного изучению безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты (n=671) с установленным диагнозом «лимфома» в возрасте 18 лет и старше, получавшие системную ХТ по поводу основного заболевания и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты после проведенного курса ИХТ в межкурсовой период в качестве сопроводительной терапии получали препарат эмпэгфилграстим – Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») – с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, связанных с развитием нейтропении. Включение в исследование пациентов проводили в период с 1 июня 2020 г. по 1 июня 2023 г.

Пациентов исключали из исследования, если они имели документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам, менее чем за 72 ч до первого введения препарата Экстимия® получали системную антибиотикотерапию, менее чем за 30 дней до начала исследования проводилась лучевая терапия (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов), менее чем за 21 день (3 нед) до включения в исследование проводилось хирургическое лечение, пациенты принимали любые экспериментальные лекарственные средства менее чем за 30 дней до включения в исследование, в анамнезе есть указание на трансплантацию костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, имелись острые или активные хронические очаги инфекции.

В анализ безопасности включили данные 671 пациента, получившего хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Отдельно выполнен анализ данных 529 пациентов, по поводу которых есть информация о получении хотя бы 4 доз препарата Экстимия®.

Режим введения эмпэгфилграстима следующий: в межкурсовой период, через 24 ч после окончания введения химиотерапевтических препаратов, эмпэгфилграстим вводили в качестве профилактики фебрильной 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, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, мочевая кислота, мочевины, креатинин, калий, кальций, натрий) – проходили согласно следующему алгоритму.

Визит 1 (первое введение препарата эмпэгфилграстим через 24 ч после окончания 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® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД»). 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® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД»).

Последующие визиты: периодичность в зависимости от режима дозирования согласно инструкции по применению препарата Экстимия® (МНН – эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») – 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 была частота нейтропении 3–4-й степени у больных с 1-го цикла любой линии терапии. Нейтропению 3–4-й степени тяжести оценивали по абсолютному числу нейтрофилов менее чем $1000 \times 10^9/\text{л}$ 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. Кроме того, оценили частоту развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, частоту возникновения всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, частоту случаев НР 3–4-й степени по классификации СТСАЕ 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, частоту отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР. Отдельно вторичные конечные точки оценивали в группе больных, которые получили минимум 4 дозы исследуемого препарата.

Дизайн исследования и статистический анализ

Работа представляла собой многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Доля ретроспективных данных составила 0,3% (2/671). Случаи, относящиеся к ретроспективным данным, соответствовали тем же критериям включения, что и случаи проспективного анализа. Сбор данных осуществляли в соответствии с законом «О персональных данных». В каждом центре сохранены список включенных в исследование пациентов и их скрининговые номера. В индивидуальную регистрационную карту пациента вводили только его скрининговый номер. Протокол одобрен для получения письменного

положительного заключения о проведении исследования в Независимом междисциплинарном комитете по этической экспертизе клинических исследований. Статистический отчет выполнен с помощью IBM® SPSS® Statistics Version 26.0.

Результаты

В период с 1 июня 2020 г. по 1 июня 2023 г. 23 исследовательских центра Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Хабаровск, Челябинск, Пермь, Южно-Сахалинск, Саратов, Барнаул, Ростов-на-Дону, Иркутск, Чебоксары, Нальчик, Ставрополь) приняли участие в наборе пациентов. Всего в исследование включен 671 пациент, получивший хотя бы одну дозу препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД»). На момент финального анализа в исследование включены 342/671 (51%) женщины и 329/671(49%) мужчин со статусом ECOG 0–2 и медианой возраста 54 года (18–84). Треть больных старше 60 лет – 236/671 (35%).

Основная доля участников исследования имели диагноз лимфомы Ходжкина – ЛХ (211/671, 31%) и В-клеточной неходжкинской лимфомы – НХЛ (428/671, 64%): диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 40% случаев (271/671), анапластическая крупноклеточная лимфома – 0,4% (3/671), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – 0,6% (4/671), лимфома из клеток мантии – 4% (26/671), лимфома Беркитта (ЛБ) – 1,2% (8/671), лимфома из клеток маргинальной зоны – 2% (12/671), периферическая Т-клеточная лимфома – 1% (7/671), ЛХ – 31% (211/671), множественная миелома – 1,3% (9/671), первичная лимфома центральной нервной системы – 0,74% (5/671), первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) – 2,5% (17/671), фолликулярная лимфома – 9,5% (64/671), В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) – 4,1% (28/671), другое – 1,66% (6/671). Распределение случаев в зависимости от диагноза представлено на рис. 1.

Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии (табл. 1), в том числе (27%) высокодозные курсы (BEACOPP-эскалированный, BeGEV, NHL-BFM-90, GEMOX, R-BAC, R-ICE, R-DHAP). Наиболее применимыми схемами ХТ были режимы R-CHOP (206/671, 30,7%) и BEACOPP-эскалированный (96/671, 14,3%).

Медиана наблюдения за пациентами составила 3,49 мес (1,3–21,8 мес).

Запланированная терапия окончена у 251/671 (37,4%) пациента. Летальность по любой причине (прогрессия, осложнения во время / после ПХТ), не связанная с введением исследуемого препарата, составила 11/671 (1,6%). Остальные больные (409/671, 61%) продолжили получать лечение.

Введение исследуемого препарата

Пациентам, получавшим препарат Экстимия®, в среднем проводили 4,6 циклов ХТ, 671 пациент получил не более 1 инъекции исследуемого препарата за 1 цикл ХТ. Суммарно введено 3093 (n=671) инъекции эмпагфилграстима.

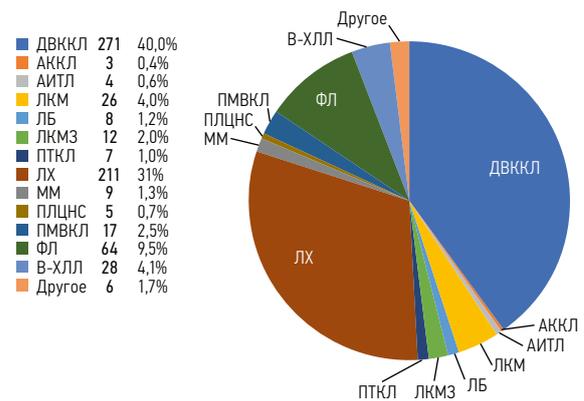
Анализ безопасности. Неблагоприятные события

Из 3093 (n=671) инъекций эмпагфилграстима нежелательные явления (НЯ) развились в 57/3093 (1,8%) случаях. Наиболее частыми НЯ были оссалгии легкой и средней степени тяжести и миалгии (27/671, 4%), боли в спине и артралгии [12/671 (1,8%)], которые не требовали медикаментозной терапии. У двух пациентов отмечена аллергическая реакция тяжелой степени в виде эпизода гипотензии 4-й степени по СТСАЕ 5.0. (табл. 2).

Анализ эффективности

Оценку эффективности профилактики эмпагфилграстином провели у 671 пациента (получившего минимум 1 введение препарата) и у 529 пациентов (получивших минимум 4 введения препарата). Из 671 случая нейтропения любой степени тяжести после 1-го курса терапии развилась у 139 (29,8%) пациентов, из них нейтропения 3–4-й степени тяжести зарегистрирована у 24 (5,1%). Случаи ФН наблюдались у 20/671 (3,0%) больных (табл. 3, 4).

Рис. 1. Распределение случаев в зависимости от диагноза.
Fig. 1. Distribution of patients by diagnosis.



Примечание.
АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома, АИТЛ – ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ЛКМ – лимфома из клеток мантии, ЛКМЗ – лимфома из клеток маргинальной зоны, ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома, ММ – множественная миелома, ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы, ФЛ – фолликулярная лимфома.

Таблица 1. Проводимые режимы ХТ
Table 1. Chemotherapy modes used

Терапия	n	%
R-CHOP	206	30,7
BEACOPP-эскалированный	96	14,3
BR	47	7,0
R-DA-EPOCH	41	6,1
NHL-BFM-90	40	6,0
Брентуксимаб ведотин +/- AVD	39	6,0
BEACOPP-14	23	3,4
R-DHAP	23	3,4
R-BAC	11	1,6
Бендамустин	6	0,8
GEMOX	5	0,7
BeGEV	4	0,6
VCD	4	0,6
FCR	3	0,4
R-ICE	3	0,4
Другие	120	18,0

В группе больных, получивших минимум 4 введения препарата Экстимия® (n=529), нейтропения любой степени тяжести зафиксирована в 122 (32,3%) случаях и в основном у пациентов с диагнозами ПМВКЛ (18,2%), ЛБ (5%), В-ХЛЛ (5%), ЛХ (4,2%). Нейтропения 3–4-й степени тяжести зарегистрирована у 15 (4%) больных, была самой высокой после 1-го курса ПХТ (4%) и снижалась по мере проведения последующих курсов терапии (1,7%); табл. 3–5. ФН диагностирована в 14/529 (2,6%) случаях и преимущественно после курсов BEACOPP-эскалированный (0,8%). Медиана продолжительности ФН составила 8 дней (3–26).

Инфекции тяжелой степени (стоматит/мукозит, энтеропатия, пневмония и др.), а также применение противомикробных препаратов на протяжении проведения ХТ и в межкурсовой период после каждого цикла терапии при профилактическом использовании препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД») не регистрировались ни у одного пациента.

НЯ	n	%
Боли различной локализации, слабость	7/9	1,0
Боль в левом подреберье	1	0,1
Боль в месте инъекции	1	0,1
Гиперемия кожи в месте введения	2	0,3
Гиперлейкоцитоз	1	0,1
Гипертермия	4	0,6
Гипотензия	4/10	0,6
Головная боль	5/8	0,7
Миалгия, боль в спине, артралгия	12/21	1,8
Оссалгия	27/34	4,0
Периостит нижней челюсти	1	0,1
Повышение трансаминаз	2	0,3
Слабость	1	0,1
Тошнота	3	0,4
Тромбоцитопения	1	0,1
Всего	57/99	8,5

Примечание. Показано число пациентов с НЯ в категории (%) / число записей о НЯ (если отличается от числа пациентов). Процент рассчитан от числа пациентов в популяции безопасности.

Обсуждение

Международные (ASCO, NCCN) и российские клинические рекомендации указывают на целесообразность применения Г-КСФ у пациентов с гемобластомами, получающих ХТ с высоким ($\geq 20\%$) или промежуточным (10–20% при наличии одного или нескольких факторов риска) рисками развития ФН [29, 30]. Факторы, еще более увеличивающие эти риски, включают возраст – 65 лет и старше, наличие онкологического процесса на поздних стадиях, низкий статус ECOG, инфекционные и/или другие сопутствующие заболевания [30, 31]. Схемы лечения, применяемые в терапии агрессивных лимфом (например, ДВККЛ, ПМВКЛ, ЛХ, ЛБ), включают препараты, вызывающие глубокую миелосупрессию [30]. Во время пандемии COVID-19 ASCO и NCCN расширили критерии применения Г-КСФ, включив в них терапию с риском развития ФН выше 10% [32]. Важность соблюдения установленных рекомендаций введения Г-КСФ продемонстрирована в одном из рандомизированных многоцентровых исследований, в котором сравнивали введение Г-КСФ в качестве первичной и вторичной профилактики ФН у больных старшей возрастной группы с солидными опухолями и НХЛ. Первичная профилактика позволила снизить

Терапия	n	%
BEACOPP-14	1	0,2
BEACOPP-эскалированный	4	0,8
BR	1	0,2
EACOD	1	0,2
GDP	1	0,2
ICE	1	0,2
NHL-BFM-90	1	0,2
R-CHOEP	1	0,2
R-CHOP	1	0,2
R-CODOX-M/ R-IVAC	1	0,2
R-DA-EPOCH	1	0,2

частоту развития ФН на 60% в той и в другой группе (для солидных опухолей $p=0,001$, для НХЛ $p=0,004$), позволяя сохранить установленную дозоинтенсивность курсов [33].

Кроме того, данные международных исследований, посвященных анализу причин госпитализаций у онкологических больных, демонстрируют, что более 40% случаев госпитализаций в связи с ФН приходится на долю пациентов, которым показан прием Г-КСФ, но которые не получают его должным образом [34]. Обратной стороной неправильного введения Г-КСФ является, наоборот, его чрезмерное введение (т. е. лечение пациентов, которые не соответствуют рекомендуемым критериям риска ФН). Анализ опубликованных данных указывает на то, что пациентам, получающим паллиативную ХТ, и пациентам с низким риском ФН часто назначают Г-КСФ в чрезмерном количестве. Излишнее введение Г-КСФ может оказывать и благоприятный эффект: ФН возникает достоверно реже у пациентов, получавших чрезмерную профилактику, чем у пациентов, получавших недостаточную или правильную профилактику ФН (2,1% против 5,2% или 8,0% соответственно; $p<0,001$) [35]. Статистически значимым, связанным с безопасностью, различием между тремя сравниваемыми группами являлась более низкая частота головной боли в группе недостаточной профилактики по сравнению с чрезмерной или правильной профилактикой.

Для пациентов и медицинского персонала удобство однократного введения Г-КСФ предпочтительнее ежедневно многократного введения препарата [36]. Особенно это важно для категории пожилых больных, имеющих риски развития ФН значимо выше по сравнению с пациентами более молодой возрастной группы [37]. Однократное введение ПЭГ-Г-КСФ позволяет избежать ошибок, связанных

Пациенты (n=671)	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит
Без нейтропении, абс. (%)	328 (70,2)	387 (71)	356 (70,8)	328 (70,1)	236 (64,3)	187 (64,5)
Нейтропения 3–4-й степени, абс. (%)	24 (5,1)	14 (2,6)	8 (1,6)	5 (1,1)	8 (2,2)	5 (1,7)
Нейтропения любой степени, абс. (%)	139 (29,8)	158 (29)	147 (29,2)	140 (29,9)	131 (35,7)	103 (35,5)
Пропущено, абс.	204	126	168	203	304	381

Пациенты (n=529)	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит
Без нейтропении, абс. (%)	256 (67,7)	332 (69,7)	337 (70,5)	328 (70,1)	236 (64,3)	187 (64,5)
Нейтропения 3–4-й степени, абс. (%)	15 (4)	11 (2,3)	8 (1,7)	5 (1,1)	8 (2,2)	5 (1,7)
Нейтропения любой степени, абс. (%)	122 (32,3)	144 (30,3)	141 (29,5)	140 (29,9)	131 (35,7)	103 (35)
Пропущено, абс.	151	53	51	61	162	239

с режимом введения Г-КСФ (недостаточное или чрезмерное введение). Соблюдение рекомендаций и применение ПЭГ-Г-КСФ существенно снижает риски ФН и процент госпитализаций, связанных с развитием ФН. Данные финального анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим) продемонстрировали, что первичная профилактика нейтропении и ФН данным препаратом у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию, высокоэффективна у больных разной возрастной группы, в том числе и у больных пожилого возраста как с индолентными, так и агрессивными лимфомами. Отсутствие значимых НЯ тяжелой степени согласно критериям токсичности, а также отсутствие клинически значимых изменений лабораторных показателей указывают на безопасность препарата Экстимия® во всех возрастных группах. Экономическая оценка затрат на проведение поддерживающей терапии ПЭГ-Г-КСФ не проводилась в данном исследовании, возможно, будет проведена в перспективе. Стоимость 7 доз филграстима в настоящее время предположительно сопоставима со стоимостью 1 дозы ПЭГ-Г-КСФ. При этом экономическая оценка должна учитывать затраты клиники, связанные с госпитализацией и проведением сопроводительной терапии [38].

Заключение

Результаты финального анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального ПЭГ-Г-КСФ эмпэгфилграстима (Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпэгфилграстима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста.

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. Авторы подтверждают вклад в работу следующим образом: И. В. Поддубная – разработка концепции и дизайна исследова-

ования; А. Ф. Сайдуллаева, Д. Г. Шерстнев, Т. В. Шелехова, Е. А. Пашнева, Т. Ю. Клиточенко, Г. Н. Хусаинова, И. Б. Лысенко, И. С. Лялина, М. В. Демченкова, С. А. Орлова, А. В. Пройдаков, М. В. Бетрзова, Н. В. Фадеева, А. А. Гофман, Я. М. Марченко, С. В. Волошин, В. О. Саржевский, Н. Н. Глонина, Д. Г. Ищанов – сбор данных; А. Р. Бабичева – координатор исследования; И. Б. Бондарева, Е. С. Нестерова, И. В. Поддубная – анализ и интерпретация результатов; И. В. Поддубная, Е. С. Нестерова – подготовка статьи. Все авторы ознакомились с результатами и одобрили окончательную версию статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The authors acknowledge their contribution as follows: I. V. Poddubnaya – conception and design of the study; A. F. Saydullaeva, D. G. Sherstnev, T. V. Shelekhova, E. A. Pashneva, T. Yu. Klitochenko, G. N. Khusainova, I. B. Lysenko, I. S. Lyalina, M. V. Demchenkova, S. A. Orlova, A. V. Proydakov, M. V. Betrozova, N. V. Fadeeva, A. A. Gofman, Ya. M. Marchenko, S. V. Voloshin, V. O. Sarzhevskiy, N. N. Glonina, D. G. Ishchanov – data collection; A. R. Babicheva – study coordinator; I. B. Bondareva, E. S. Nesterova, I. V. Poddubnaya – analysis and interpretation of results; I. V. Poddubnaya, E. S. Nesterova – article preparation. All authors have reviewed the results and approved the final version of the article.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №13 от 17.12.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Inter-university Ethics Committee (Protocol No. 13 dated December 17, 2020).

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258–66. DOI:10.1002/cncr.21847
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(9):1916–24. DOI:10.1002/cncr.20983
- Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KKW. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(4):608–18. DOI:10.1093/annonc/mdv619
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):109–18. DOI:10.6004/jnccn.2008.0012
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl. 5):v111–8. DOI:10.1093/annonc/mdw325
- 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 [Snegovoy AV, Kagoniya LM, Kononenko IB. Practical recommendations for prescribing colony-stimulating factors to prevent the development of febrile neutropenia in cancer patients. *Malignant Tumours*. 2015;(4):342–9 (in Russian)].
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8–32. DOI:10.1016/j.ejca.2010.10.013
- Leonard RCF, Mansi JL, Keerie C, et al; Anglo-Celtic Collaborative Oncology Group. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2437–41. DOI:10.1093/annonc/mdv389
- Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. G-CSF utilization rate and prescribing patterns in United States: associations between physician and patient factors and G-CSF use. *Cancer Med*. 2014;3(6):1477–84. DOI:10.1002/cam4.344
- Link H, Nietsch J, Kerkmann M, Ortner P. Adherence to granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) guidelines to reduce the incidence of febrile neutropenia after chemotherapy – a representative sample survey in Germany. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):367–76. DOI:10.1007/s00520-015-2779-5
- Link H, Illerhaus G, Martens UM, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in elderly patients with aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): results of the randomized, open-label, non-inferiority AVOID neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2519–27. DOI:10.1007/s00520-020-05711-7

12. Weycker D, Barron R, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:189. DOI:10.1186/1472-6963-14-189
13. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14(1):29-35. DOI:10.1093/annonc/mdg019
14. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des.* 2004;10(11):1235-44. DOI:10.2174/1381612043452613
15. 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
16. 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
17. Neulasta®. Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 30.10.2023.
18. Montella L, Addeo R, Guarasi R, et al. Once-per-cycle pegfilgrastim in breast cancer patients treated with docetaxel/epidoxorubicin/cyclophosphamide. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(2):200-4. DOI:10.1111/j.1365-2354.2008.01004.x
19. Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist.* 2007;12(4):484-94. DOI:10.1634/theoncologist.12-4-484
20. Pro B, Fayad L, McLaughlin P, et al. Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(3):481-5. DOI:10.1080/10428190500305802
21. Jeon Y, Yang DH, Oh SJ, et al. Effectiveness of pegfilgrastim prophylaxis in preventing febrile neutropenia during R-FC chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia: A multicenter prospective phase II study. *Front Oncol.* 2023;13:998014. DOI:10.3389/fonc.2023.998014
22. Lonquex®. Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 30.10.2023.
23. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(5):295-306. DOI:10.2165/11586040-000000000-00000
24. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нецаева 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)].
25. 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)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200279
26. Linot B, Augereau P, Breheret R, et al. Efficacy and safety of early G-CSF administration in patients with head and neck cancer treated by docetaxel-cisplatin and 5-fluorouracil (DCF protocol): a retrospective study. *Support Care Cancer.* 2014;22(10):2831-7. DOI:10.1007/s00520-014-2270-8
27. Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глонина 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 ES, 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)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200492
28. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная Онкология.* 2022;24(1):80-8 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. 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):80-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201493
29. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199-212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488
30. National Comprehensive Cancer Network®, 2023. NCCN® Clinical Practice Guidelines in oncology: Hematopoietic Growth factors, Version 2.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf. Accessed: 06.03.2023.
31. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3043-54. DOI:10.1200/JCO.18.00374
32. Griffiths EA, Alwan LM, Bachiashvili K, et al. Considerations for use of hematopoietic growth factors in patients with cancer related to the COVID-19 pandemic. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;1-4. DOI:10.6004/jnccn.2020.7610
33. Flores IQ, Ershler W. Managing neutropenia in older patients with cancer receiving chemotherapy in a community setting. *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14(1):81-6. DOI:10.1188/10.CJON.81-86
34. Weycker D, Li X, Tziveleki S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):439-47. DOI:10.1007/s00520-016-3421-x
35. Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, et al. Predictive modeling of the outcomes of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim (MONITOR-G-CSF study). *Ann Oncol.* 2016;27(11):2039-45. DOI:10.1093/annonc/mdw309
36. Johnson P, Bancroft T, Barron R, et al. Discrete choice experiment to estimate breast cancer patients' preferences and willingness to pay for prophylactic granulocyte colony-stimulating factors. *Value Health.* 2014;17(4):380-9. DOI:10.1016/j.jval.2014.01.002
37. 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
38. Hill G, Barron R, Fust K, et al. Primary vs secondary prophylaxis with pegfilgrastim for the reduction of febrile neutropenia risk in patients receiving chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: cost-effectiveness analyses. *J Med Econ.* 2014;17(1):32-42. DOI:10.3111/13696998.2013.844160

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU