

# Lipegfilgrastím – nová molekula filgrastímu na liečbu neutropénií u onkologických pacientov

PharmDr. Andrea Gažová, PhD.<sup>1</sup>, prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.<sup>2</sup>

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Lipegfilgrastím je nová molekula filgrastímu, analógu G-CSF, ktorá bola uvedená do klinického používania v roku 2013. Úpravou štruktúry, pridaním kovalentného konjugátu s metoxypolyetylén glykolom sa významne zmenili farmakokinetické vlastnosti pôvodného liečiva. Znížila sa jeho eliminačná rýchlosť, a tým sa predĺžil dávkovací interval. Podobne ako pôvodné liečivo filgrastím, lipegfilgrastím je biologikum. Je to analóg rekombinantného ľudského metionylového faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF), pripravovaný biotechnológiou rekombinantnej DNA v bunkách baktérií *Escherichia coli*. Lipegfilgrastím sa indikuje u dospelých pacientov liečených cytostatickou chemoterapiou pre skrátenie trvania neutropénie a na zníženie výskytu febrilnej neutropénie.

**Kľúčové slová:** neutropénia, febrilná neutropénia, lipegfilgrastím, G-CSF.

## *Lipegfilgrastim – new drug form similar to filgrastim in treatment of neutropenia of oncologic patients*

Lipegfilgrastim is new drug form similar to filgrastim, which has been available in the European Union (EU) for a number of years. In lipegfilgrastim, the filgrastim has been pegylated with polyethylene glycol. This decreases the rate at which filgrastim is removed from the body and allows the medicine to be given less often. The lipegfilgrastim is produced by a method recombinant DNA technology: it is made by bacteria into which a gene (DNA) has been introduced that makes the bacteria able to produce the filgrastim protein. Lipegfilgrastim is used to reduce the duration of neutropenia (low levels of neutrophils, a type of white blood cell) and the occurrence of febrile neutropenia (neutropenia with fever) in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy.

**Key words:** neutropenia, febrile neutropenia, lipegfilgrastim, G-CSF.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(4): 253–255

## Úvod

Cytotoxická chemoterapia je spojená s výskytom neutropénie, ktorej patofyziologický mechanizmus sa simplícitne odvodzuje od neselektivity chemoterapie, ktorá zasahuje do bunkového cyklu nielen nádorových buniek. Tento nežiaduci účinok nie je len priamym následkom chemoterapie, ale môže sa vyskytnúť aj pri rádioterapii či biologickej liečbe. Febrilná neutropénia je hlavná príčina morbidít a mortality pacientov so solídnyimi nádormi (1, 2). Neutropénia je u onkologických pacientov spojená hlavne s rizikom infekčných ochorení, ktoré sú mnohokrát pre takéhoto pacienta letálne. Keďže počas dlhobodej a hlbkej neutropénie stúpa riziko vzniku aj mykotických infekcií, rizikovým skupinám pacientov sa podáva primárna antimykotická profylaxia (7 – 9, 23). Farmakoterapeuticky sa na prevenciu febrilnej neutropénie v praxi používa primárna antibiotická profylaktická liečba a podávanie biologík – rastových faktorov G-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov – granulocyte-colony-stimulating factor) (10 – 11).

Klinický pohľad na febrilnú neutropéniu sa dramaticky zmenil v polovici 80. rokov minulého storočia, keď sa podarilo izolovať a následne klonovať G-CSF, ktorého funkcia v organizme je stimulácia proliferácie a diferenciácie myeloidných

progenitorových buniek. Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Liečivá zo skupiny filgrastímu pôsobia rovnakým spôsobom ako G-CSF, teda svojou prítomnosťou zvyšuje produkciu neutrofilov a prispieva k skráteniu času trvania neutropénie. Signifikantné zvýšenie hladín maturovaných neutrofilov po podaní liečiva viedlo ku klinickým skúškam a v roku 1991 sa liečivo schválilo pre klinické použitie v onkológii (14). Následné série klinických štúdií preukázali, že profylaktické podávanie G-CSF pacientom s vysokým rizikom vzniku febrilnej neutropénie znižuje riziko, závažnosť a dĺžku trvania tohto sprievodného javu chemoterapie (3 – 6). Podľa zásad terapeutických postupov sa považuje primárna profylaxia G-CSF za odôvodnenú, ak je riziko febrilnej neutropénie po plánovanej protinádorovej liečbe vyššie ako dvadsať percent (23). Taktiež obsiahle metaanalýzy, sledujúce všetky relevantné zdroje informácií o klinických údajoch, potvrdili účinnosť liečiv pri skrátení trvania neutropénie a febrilnej neutropénie u onkologických pacientov (12, 13).

Prvým G-CSF biologikom bol filgrastím (Neupogen) schválený na terapiu zníženia incidencie neutropénie u pacientov s nemye-  
loidnými malignitami, ktorý podstupujú che-

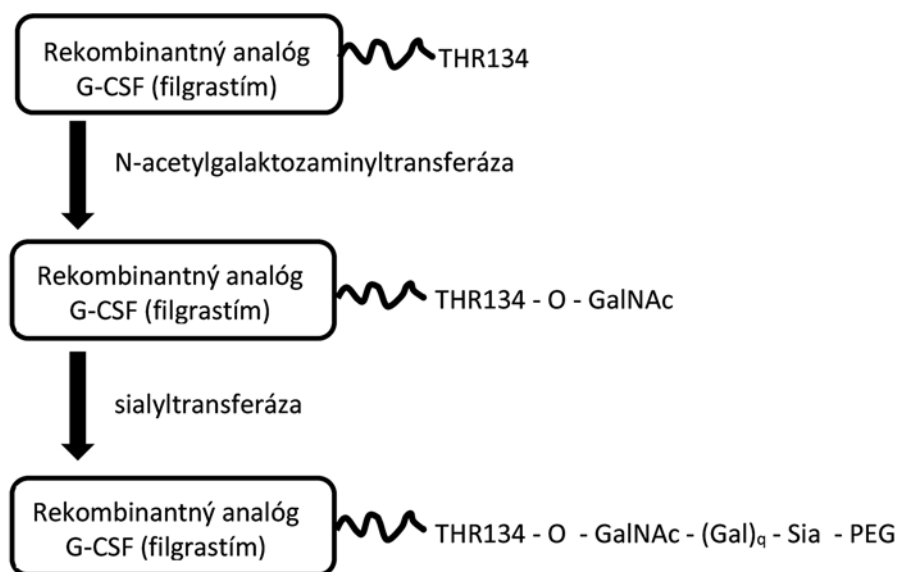
moterapiu, asociovanú so zvýšeným rizikom ťažkých neutropénií sprevádzaných horúčkami. V onkologickej praxi filgrastím dokázal redukovať vznik a trvanie kongenitálnej, cyklickej a idiopatickej neutropénie tým, že sa skrátila obnova neutrofilov a trvania horúčky, čo viedlo k následnej konsolidácii a pokračovaniu chemoterapie (14). Napriek týmto úspechom viacnásobné denné bolestivé podanie vytvára pre pacienta dyskomfort a negatívne ovplyvňuje adhérenciu na liečbu a ochotu spolupracovať s lekárom. Inovatívny proces na molekule filgrastímu nastal zaregistrovaním liečiva pegfilgrastím (Neulasta), ktorý vznikol konjugáciou monometoxypolyetylén glykolu (PEG) s filgrastímom. Pegfilgrastím v rovnakých terapeutických podmienkach vyžaduje len jedno podanie počas cyklu chemoterapie (15). Vzhľadom na klinickú efektívnosť už máme v súčasnosti v EÚ viaceré biologicky podobné látky (Biograstim, Ratiograstim, Tevagrastin, Zarzio, Fligrastim Hexal, Nivestim, Grastofil). Novou ešte modifikovanejšou molekulou G-CSF je lipegfilgrastím (Lonquex), ktorý v roku 2013 schválila EMA na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie.

Lipegfilgrastím je nová molekula odvodená od filgrastímu. Úpravou štruktúry, pridaním ko-

valentného konjugátu s metoxypolyetylén glykolom, sa významne zmenili farmakokinetické vlastnosti pôvodného liečiva. Znížila sa jeho eliminačná rýchlosť, a tým sa predĺžil dávkovací interval. Podobne ako pôvodné liečivo filgrastím, lipegfilgrastím je biologikum pripravené ako rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov. Pripravuje sa novou technológiou, a to špecifickou glycol-pegyl substitúciou. Pretože *Escherichia coli* nedokáže glykolyzovať proteíny, na humánne použitie sa natívny G-CSF musí glykolyzovať 20 kDa substituentom O-GalNAc - (Gal)<sub>q</sub> - Sia - PEG na 134. mieste, kde sa nachádza voľný treonín (obrázok). Na rozdiel od pegfilgrastímu kovalentná konjugácia prebieha na N-konci G-CSF (14, 15). Táto nová PEG glykolyzácia určuje nový farmakologický profil oproti filgrastímu a pegfilgrastímu.

Lipegfilgrastím sa indikuje u dospelých pacientov liečených cytostatickou chemoterapiou na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie. V klinických štúdiách u pacientov s rakovinou prsníka alebo pľúc lipegfilgrastím v porovnaní s referenčným liečivom skrátil priemerný čas trvania ťažkej neutropénie, jej incidenciu a mal pozitívne účinky aj na skrátenie času potrebného na rekonvalescenciu z neutropénie (3, 4). Lipegfilgrastím bol priamo porovnávaný v dvoch klinických štúdiách s pegfilgrastímom. Účinnosť skrátenia trvania neutropénie a febrilnej neutropénie bola dokázaná v klinickej štúdii vo fáze II s 202 pacientmi liečenými na rakovinu prsníka. V porovnaní s referenčným liečivom sa skrátil priemerný čas trvania ťažkej neutropénie z 0,8 dňa (19 hodín) na 0,7 dňa (17 hodín). V skupine pacientov, ktorým bol podávaný lipegfilgrastím, sa vyskytol jeden prípad febrilnej neutropénie v porovnaní s výskytom troch prípadov u pacientov liečených s pegfilgrastínom (18). Nasledujúca multicentrická štúdia vo fáze III s dávkou 6,0 mg lipegfilgrastímu (n = 101) alebo 6,0 mg pegfilgrastímu (n = 101) ukázala noninferioritu lipegfilgrastímu v trvaní ťažkej neutropénie po cykloch chemoterapie. Avšak absolútne množstvo neutrofilov bolo po 2 – 4 cykloch terapie významne vyššie v skupine s lipegfilgrastímom (2,6 vs 2,0, 2,5 vs 2,0, and 2,7 vs 2,3 × 10<sup>9</sup>/l; p = 0,0189, p = 0,0353, a p = 0,1122, retrospektívne). Podobne, čas obnovy neutrofilov bol približne o 1,5 dňa kratší v lipegfilgrastímovej skupine pacientov (19). V ostatnej klinickej štúdii sa sledovalo 376 pacientov liečených na karcinóm pľúc, v ktorej bol lipegfilgrastím porovnávaný s placebom a mal pozitívne účinky na skrátenie času potrebného na rekonvalescenciu z neut-

**Obrázok.** Molekula lipegfilgrastímu je výsledkom dvoch enzymatických reakcií selektívnych transferáz. Rekombinantný G-CSF je biotechnologicky pripravený z *Escherichia coli*. Podstúpením dvoch transferázových enzymatických reakcií sa na treonín na 134. mieste naviaže 20 kDa polyetylén glykolovaný zvyšok.



**Tabuľka.** Nežiaduce a vedľajšie účinky v klinickej štúdii s 506 pacientmi a 76 zdravými dobrovoľníkmi po podaní najmenej jednej injekcie lipegfilgrastímu (16 – 24)

| Systémová sústava                            | Frekvencia  | Nežiaduci účinok                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ochorenia krvi a lymfatického systému        | Časté       | Trombocytopénia                                                                                                              |
|                                              | Menej časté | Leukocytóza                                                                                                                  |
| Ochorenia imunitného systému                 | Menej časté | Hypersenzitívne reakcie – alergické kožné reakcie, žihľavka, angioedém a závažné kožné reakcie                               |
| Ochorenia metabolizmu a výživy               | Časté       | Hypokalcémia                                                                                                                 |
| Ochorenia nervového systému                  | Časté       | Bolesť hlavy                                                                                                                 |
| Ochorenia cievneho systému                   | Neznáme     | Syndróm kapilárneho úniku – hlavne u pacientov trpiacich pokročilým nádorovým ochorením so sepsou                            |
| Ochorenia respiračného systému               | Menej časté | Pulmonálne vedľajšie reakcie – intersticiálna pneumónia, pľúcny edém, pľúcne infiltráty, pľúcne fibrózy, respiračné zlyhanie |
| Kožné a podkožné tkanivové ochorenia         | Časté       | Kožné reakcie                                                                                                                |
|                                              | Menej časté | Miestna reakcia po injekcii – stvrdnutie v mieste vpichu a bolesť miesta vpichu                                              |
| Ochorenia svalového a spojivového systému    | Veľmi časté | Bolesť svalov                                                                                                                |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácia | Časté       | Bolesť hrudníka                                                                                                              |
| Vyšetrenie                                   | Menej časté | Vzostup krvnej alkalickéj fosfatázy a krvnej laktátovej dehydrogenázy – pochádzajúce z vyššieho počtu neutrofilov            |

Vysvetlivky: skóre na určenie frekvencie: veľmi časté:  $\geq 1/10$ , časté:  $\geq 1/100 < 1/10$ , menej časté:  $\geq 1/1000 < 1/100$ , zriedkavé:  $\geq 1/10000 < 1/1000$ , veľmi zriedkavé:  $< 1/10000$ , neznáme: nedá sa určiť z dostupných údajov

ropénie. Pozitívne skracoval aj jej trvanie, bez štatisticky významného rozdielu vo výskyte vedľajších a nežiaducich účinkov (20).

Lonquex – lipegfilgrastím je k dispozícii ako injekčný roztok v predpripravených injekčných striekačkách. Aplikuje sa subkutánne do oblasti brucha, ramena alebo stehna. Terapeutická dávka je predstavovaná 6 mg liečiva a je podávaná v každom cykle chemoterapie v priebehu nasledujúcich 24 hodín od podania. Po správnej edukácii je možné, aby si pacient aplikoval jednotlivé dávky sám, ale prvá dávka by sa mala po-

dávať pod priamym dohľadom lekára a v rámci nemocničnej či ambulantnej starostlivosti (16). Medzi kontraindikácie patrí známa hypersenzitíva na účinnú látku alebo pomocné látky v injekcii. Okrem liečiva sa v jednotlivej dávke dostáva do organizmu 30 mg sorbitolu, 23 mg (1 mmol) sodíka a polysorbát. Pri biologických liečivách sa často stretávame s možnou protilátkovou odpoveďou, čo by mohlo viesť k nežiaducim účinkom alebo k strate účinnosti. Liečba lipegfilgrastímom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemo-

terapie, preto sa odporúča pravidelne monitorovať počet krvných doštičiek a hematokrit. Po podaní jedného alebo viacerých chemoterapeutických liečiv spôsobujúcich trombocytopeniu je pravidelné a svedomité monitorovanie pacienta nevyhnutné. Počas liečby sa môže objaviť aj leukocytóza, ale neboli hlásené žiadne priamo súvisiace príhody s incidenciou tohto ochorenia a liečbou. Zvýšený počet bielych krviniek súvisí s farmakodynamickým efektom lipegfilgrastímu. Pri dosiahnutí hodnôt bielych krviniek  $50 \times 10^9/l$  treba podávanie zastaviť (16).

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky, teda viac ako jeden z desiatich pacientov zaznamenal ich prítomnosť, sú bolesti svalov a kĺbov ustupujúce po klasických liekoch od bolesti. Syndróm kapilárneho úniku, ktorý môže ohroziť život pacienta, sa zaznamenal hlavne u pacientov liečených chemoterapiou a podstupujúcich liečbu G-CSF alebo jeho derivátov. Nie sú zatiaľ žiadne skúsenosti predávkovania s lipegfilgrastímom, aj z tohto dôvodu by sa mal sledovať počet bielych krviniek a krvných doštičiek, s čím súvisí aj monitorovanie veľkosti sleziny (16).

## Záver

Najnovšie klinické údaje (3-10) svojimi výsledkami podporujú stanovisko výboru EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP) o opodstatnenosti klinického používania lipegfilgrastímu v onkologickej terapii na skrátenie trvania ťažkej neutropénie a zníženia aj počet febrilných neutropénií. Nežiaduce účinky vyskytujúce sa počas liečby nie sú výnimočné a sú typické pre danú farmakologickú skupinu.

## Literatúra

1. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:1916–1924.

2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258–2266.

3. Ratti M, Tomasello G. Lipegfilgrastim for the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):15–24.

4. Kurbacher CM, Fietz T, Diehl J, et al. NADIR: A Non-Interventional Study on the Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia Using Lipegfilgrastim - First Interim Analysis. *Oncol Res Treat*. 2015;38(5):221–229.

5. Bassi S, Stroppa EM, Moroni CF, et al. Safety and efficacy of granulocyte colony-stimulating factor biosimilars in engraftment after autologous stem cell transplantation for hematological malignancies: a 4-year, single institute experience with different conditioning regimens. *Blood Transfus*. 2015;2:1–6.

6. Lee EK, Wong WW, Trudeau ME, et al. Cost-effectiveness of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor for febrile neutropenia in breast cancer patients receiving FEC-D. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(1):169–180.

7. 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(7):2045–2051.

8. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy.

9. Zhang W, Jiang Z, Wang L, et al. An open-label, randomized, multicenter dose-finding study of once-per-cycle pegfilgrastim versus daily filgrastim in Chinese breast cancer patients receiving TAC chemotherapy. *J Med Oncol*. 2015;32(5):147.

10. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Oncology. *Ann Hematol*. 2014;93(9):1449–1456.

11. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):559–568.

12. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD003039.

13. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):559–568.

14. Hoggatt J, Tate TA, Pelus LM. Role of lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:2647–2652.

15. 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.

16. European Medicines Agency Product Information: Lonquex [Internet]; 2015. Available from: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002556/WC500148380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf)>.

17. Buchner A, Lammerich A, Abdolzade-Bavil A, et al. Lipegfilgrastim: pharmacodynamics and pharmacokinetics for body-weight-adjusted and 6 mg fixed doses in two randomized studies in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2523–2533.

18. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.

19. Buchner A, Elsaesser R, Bias P. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):107–116.

20. Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in elderly patients with non-small-cell lung cancer receiving cisplatin/etoposide chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2012;3(Sup 1):S97–S98.

21. Support Care Cancer. 2015;23(4):1137–43

22. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002556/WC500148383.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002556/WC500148383.pdf)

23. <http://www.solen.sk/pdf/ea76bbfc7aa2c8f4fe1f59a-b4eb52869.pdf>

24. <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/lonquex-6-mg-injekcny-roztok-spc-130184.html>

**PharmDr. Andrea Gažová, PhD.**

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
[andreagazova@yahoo.com](mailto:andreagazova@yahoo.com)