

Журнал кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Современная Онкология

Репринт

**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**

Материал опубликован в №4, 2020 г.

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

Е.С. Нестерова^{✉1}, Т.Ю. Клиточенко^{2,3}, Н.Н. Глонина⁴, Н.В. Фадеева⁵, Т.А. Санникова⁶, И.С. Лялина⁷, Т.В. Шелехова⁸, Д.Г. Шерстнев⁸, С.В. Волошин⁹, В.О. Саржевский¹⁰, А.А. Гофман¹¹, Д.Г. Ищанов¹², И.В. Поддубная¹²

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

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

³ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия;

⁵ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁶ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;

⁷ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉nest.ek@yandex.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим) с целью снижения частоты и продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении (ФН) и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную лекарственную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены 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 (LEGERITY). На момент промежуточного анализа в исследование включены 40 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома Ходжкина, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, множественная миелома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны селезенки), которые находились на лечении в десяти исследовательских центрах Российской Федерации (г. Москвы, Санкт-Петербурга, региональных клиниках). Медиана возраста больных – 48 (21–72) лет, к старшей возрастной группе (≥60 лет) отнесены 13 (32,5%) из 40 пациентов. Пациенты имели функциональный статус по шкале ECOG 0–2 и получили как минимум 2 цикла химиотерапии на фоне использования эмпэгфилграстима с профилактической целью. Эмпэгфилграстим вводился в дозе 7,5 мг подкожно однократно через 24 ч после окончания введения химиотерапевтических препаратов. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота развития нейтропении 3–5-й степени тяжести; вторичными конечными точками были заявлены: частота возникновения ФН, частота развития тяжелых инфекций (3–4-й степени); частота назначения антибиотиков; относительная дозоинтенсивность терапии проведенных курсов химиотерапии; частота всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата эмпэгфилграстим; частота всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата эмпэгфилграстим; частота случаев НР 3–4-й степени по классификации СТСАЕ 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата эмпэгфилграстим; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие возникновения НР.

Результаты. Согласно анализу результатов проведенного исследования, нейтропения любой степени тяжести была зарегистрирована у 5 (12,5%) из 40 пациентов. Частота развития нейтропении 3-й степени тяжести после 1-го цикла цитотоксической терапии развилась у 2 (5%) из 40 пациентов в результате терапии высокодозными курсами полихимиотерапии – схема R–DHAP. Развитие случаев ФН не зарегистрировано. Инфекции тяжелой степени (мукозит, энтеропатия, пневмония и др.),

а также применение антибактериальных и противогрибковых препаратов на протяжении 1 цикла химиотерапии и в межкурсовой период после 1 цикла терапии не зафиксированы ни у одного пациента. Очередной курс миелосупрессивной терапии не отложен вследствие развития нейтропении ни у одного из пациентов на данном этапе исследования. Нежелательные явления, по оценке исследователя связанные с применением эмпэгфилграстима, зарегистрированы у 2 (5%) из 40 пациентов: умеренный генерализованный болевой синдром («разлитые» боли) 1-й степени тяжести – у 1 пациента и в 1 случае – оссалгии 2-й степени тяжести. Серьезных НР не зарегистрировано.

Заключение. Результаты промежуточного анализа исследования демонстрируют высокую эффективность первого российского оригинального пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора эмпэгфилграстима уже после однократного введения фиксированной дозы в терапии пациентов как с агрессивными, так и индолентными лимфомами. Препарат обладает благоприятным профилем переносимости в любой возрастной группе пациентов, включая популяцию больных пожилого возраста. Профилактическое введение эмпэгфилграстима в качестве профилактики нейтропении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию различной интенсивности, позволяет снизить нагрузку на медицинский персонал, улучшить приверженность пациентов лечению и способствует выполнению терапевтического плана.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, эмпэгфилграстим, пегилированный колониестимулирующий фактор, клиническая практика, профилактика нейтропении.

Для цитирования: 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. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200492

Original Article

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

Ekaterina S. Nesterova^{✉1}, Tatyana Yu. Klitochenko^{2,3}, Natalya N. Glonina⁴, Natalya V. Fadeeva⁵, Tatyana A. Sannikova⁶, Irina S. Lyalina⁷, Tatyana V. Shelekhova⁸, Dmitriy G. Sherstnev⁸, Sergey V. Voloshin⁹, Vladislav O. Sarzhevskii¹⁰, Alina A. Hofman¹¹, Damir I. Ichshanov¹², Irina V. Poddubnaya¹²

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

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

³Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

⁴Sergeev Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia;

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁶Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia;

⁷Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

⁸Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia;

¹¹Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

¹²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉nest.ek@yandex.ru

Abstract

Aim. To assess the efficacy and safety of using the drug Extimia® BIOCAD (international nonproprietary name – INN: empegfilgrastim) in order to reduce the frequency and duration of neutropenia, the frequency of febrile neutropenia (FN) and infections manifested by FN in patients with lymphoproliferative diseases receiving myelosuppressive therapy.

Materials and methods. This publication presents the interim results of a multicenter retrospective – prospective observational post-marketing study of the safety and efficacy of the drug Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy (LEGERITY). The interim data analysis included 40 patients with lymphoproliferative diseases (Hodgkin's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, multiple myeloma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, splenic marginal zone lymphoma), who were treated in ten research centers of the Russian Federation (Moscow, St. Petersburg, regional clinics). The median age of patients was 48 (21–72) years, 13/40 (32.5%) patients belonged to the older age group (≥60 years). Patients had functional status on the ECOG scale of 0–2 and received at least 2 chemotherapy injections against the background of prophylaxis with empegfilgrastim. Empegfilgrastim was administered at a dose of 7.5 mg subcutaneously once 24 hours after the end of the administration of cytotoxic chemotherapeutic agents. Primary endpoint: frequency of neutropenia 3–5 degrees of severity; secondary endpoints: frequency of FN; frequency of severe infections (3–4 stages); frequency of antibiotic pre-

scription; relative dose intensity of therapy of the conducted chemotherapy courses; the incidence of all adverse reactions in patients who received at least one dose of the study drug empegfilgrastim; the incidence of all serious adverse reactions in patients who received at least one dose of the study drug empegfilgrastim; the incidence of CTCAE 5.0 grade 3–4 HP in patients who received at least one dose of the study drug empegfilgrastim; discontinuation rate of study drug empegfilgrastim due to adverse reactions.

Results. The results of this study demonstrate that the incidence of neutropenia of 3 degree of severity after the 1st cycle of chemotherapy developed in 2/40 patients (5%) and as a result of high-dose therapy (R-DHAP). Neutropenia of any severity was reported in 5/40 patients (12.5%). Cases of FN development have not been registered. Severe infections (mucositis, enteropathy, pneumonia, etc.), as well as the use of antibacterial and antifungal drugs during 1 cycle of chemotherapy and in the inter-course period after 1 cycle of therapy were not recorded in any patient. The next course of myelosuppressive therapy was not delayed due to the development of neutropenia in any of the patients during the study. Adverse events, according to the researcher, associated with the use of empegfilgrastim, were registered in 2/40 patients (5%): moderate generalized pain syndrome (“diffuse” pain) of 1 severity and in one case – ossalgia of 2 severity. No serious adverse reactions were reported.

Conclusion. The results of the interim analysis of the study demonstrate the high efficacy of the first Russian original pegylated granulocyte colony-stimulating factor empegfilgrastim after a single administration of a fixed dose in the treatment of patients with aggressive and indolent lymphomas. The drug has a favorable tolerance profile in any age group of patients, especially in elderly patients. Administration of empegfilgrastim as a prophylaxis of neutropenia in patients with lymphoproliferative diseases receiving myelosuppressive therapy of varying intensity can reduce the burden on medical personnel, improve patient adherence to treatment, and contribute to the implementation of the therapeutic plan.

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

For citation: Nesterova E.C., Klitochenko T.Yu., Glonina N.N. 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. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200492

Введение

Системная полихимиотерапия (ПХТ) как эффективный метод противоопухолевого воздействия играет ключевую роль в лечении онкологических заболеваний. От соблюдения расчетной дозы и установленных сроков междукурсовых интервалов зависят скорость достижения, глубина и длительность противоопухолевого ответа. Удлинение междукурсовых интервалов в большинстве случаев связано с развитием нейтропении – наиболее частого нежелательного явления на фоне проведения миелосупрессивной терапии [1]. Длительность нейтропении 4-й степени тяжести прямо коррелирует с развитием тяжелых инфекционных осложнений, которые могут стать причиной летального исхода. Фебрильная нейтропения (ФН) – жизнеугрожающее состояние, которое в 30% случаев требует неотложной медицинской помощи в условиях стационара, при этом внутрибольничная летальность при ФН составляет 10% [2]. Среди последствий ФН помимо высокого риска развития септического шока и удлинения интервала между циклами противоопухолевого лечения можно выделить:

- 1) дополнительные экономические затраты на госпитализацию и проведение сопроводительной терапии;
- 2) увеличение продолжительности пребывания пациента в клинике;
- 3) необходимость снижения оптимальной дозы противоопухолевых препаратов: замена интенсивного и более эффективного режима ПХТ на менее токсичный курс (с меньшим миелоаблативным действием);
- 4) снижение качества жизни пациента [2–5].

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) существенно сокращает продолжительность нейтропении после проведенного режима ПХТ и вероятность развития связанных с ней осложнений.

Результаты анализа 61 клинического исследования с участием почти 25 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями достоверно продемонстрировали, что летальность в группе пациентов, которым проводилась ПХТ на фоне профилактики препаратами класса Г-КСФ, значительно ниже по сравнению с контрольной группой (без профилактики Г-КСФ): во всей популяции наблюдалось снижение риска смерти на 14% (относительный риск – ОР 0,861, 95% доверительный интервал – ДИ, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов со злокачественными лимфомами снижение риска смерти составило 17% (ОР 0,830, 95% ДИ, $p = 0,001$) [6].

Полученные данные согласуются с результатами метаанализа 17 исследований (включены 3493 пациента), направленного на сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от наличия профилактики Г-КСФ на фоне про-

ведения химиотерапии (ХТ). Применение препаратов класса Г-КСФ достоверно снизило инфекционно-опосредованную летальность на 45% (до 1,5% по сравнению с 2,8%; ОР 0,55, 95% ДИ 0,33–0,90; $p = 0,018$) [7].

Зависимость редукции доз цитостатических препаратов и как следствие – снижение ожидаемой эффективности ПХТ продемонстрирована в работе A. Vosly и соавт. [1] на примере 348 больных с диагнозом диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ). Снижение относительной дозоинтенсивности (ОДИ) терапии более чем на 15% сокращало медиану общей выживаемости с 7,08 до 1,71 года ($p = 0,004$). В настоящее время в литературе имеется много подобных данных, демонстрирующих, что снижение интенсивности курсов ПХТ за счет минимального уменьшения дозы цитостатических препаратов из-за осложнений, развившихся в междукурсовой период, может потенциально поставить под угрозу как непосредственные, так и отдаленные результаты терапии [1, 8, 9].

Своевременное применение препаратов класса Г-КСФ позволяет проводить профилактику нейтропении и ФН, что обеспечивает проведение цитотоксической ХТ в запланированное время и в оптимальных дозах, необходимых для достижения максимальных результатов лечения.

Используемые российские и международные клинические руководства (EORTC, ESMO, NCCN и ASCO, ROHS) рекомендуют профилактическое введение Г-КСФ для схем ПХТ, ассоциированных с высоким (более 20%) или промежуточным (10–20%) риском развития ФН при наличии у пациента дополнительных факторов риска, таких как пожилой возраст, распространенный опухолевый процесс (IV стадия заболевания), наличие в анамнезе эпизодов ФН и отягощающих сопутствующих заболеваний.

Г-КСФ подразделяются на препараты короткого и пролонгированного действия (пегилированный Г-КСФ – ПЭГ-Г-КСФ). Наиболее широко представлен опыт применения первого в своем классе – филграстима – Г-КСФ короткого действия [10] и пэгфилграстима – Г-КСФ пролонгированного действия [11]. В случае применения Г-КСФ короткого действия необходимо учитывать не только вводимую дозу препарата, но и продолжительность его введения. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям Г-КСФ короткого действия необходимо вводить до момента достижения необходимого стабильного абсолютного числа нейтрофилов (АЧН). Ряд клинических исследований [12–14] показал, что от 8 до 14 дней введения Г-КСФ короткого действия дают оптимальные результаты, в среднем введение препарата составляет 11 инъекций [15].

Г-КСФ пролонгированного действия вводят один раз за цикл ХТ [16]. Опубликованные рандомизированные и наблюдательные исследования показывают, что разовая доза

ПЭГ-Г-КСФ эквивалентна введенной дозе Г-КСФ короткого действия, а в некоторых случаях превосходит 10–14-дневный курс терапии [17, 18]. Период полувыведения филграсима составляет 3–4 ч, чем и обусловлена необходимость ежедневного повторного введения препарата [19]. ПЭГ-Г-КСФ представляет собой пегилированную форму филграсима с более длительным периодом полураспада, составляющим 15–80 ч [20]. Пегилирование достигается путем увеличения размеров молекулы филграсима за счет присоединения к молекуле основного лекарственного препарата биологически инертного полимера – полиэтиленгликоля. В то время как филграсим в основном выводится почками, ПЭГ-Г-КСФ разработаны с целью уменьшения почечного клиренса. Результаты клинических исследований ПЭГ-Г-КСФ продемонстрировали, что благодаря увеличению молекулы филграсима и нейтрофилопосредованному механизму выведения происходит усиление продукции нейтрофилов и их предшественников, которые, в свою очередь, выводят лекарство из кровотока по мере достижения оптимальной концентрации АЧН в крови [21]. Такой уникальный эффект саморегуляции обуславливает снижение концентрации пегилированного филграсима в крови по мере увеличения количества нейтрофилов [22]. Удобное однократное подкожное введение препарата, сокращение визитов в клинику, уменьшение частоты инъекционных вмешательств оказались более предпочтительными как для пациента, так и для медицинского персонала [22]. Это приобретает особое значение в период возникновения новой коронавирусной инфекции.

С 2016 г. в клинической практике онкологов нашей страны активно применяется российский оригинальный пегилированный филграсим – эмпэгфилграсим (Экстимия®). Эффективность эмпэгфилграсима доказана в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования III фазы у пациентов с диагнозом рака молочной железы [21]. В рамках регистрационного клинического исследования эмпэгфилграсим продемонстрировал превосходящую эффективность над филграсимом: частота развития нейтропении 3–4-й степени тяжести – 44% в группе пациентов, получавших эмпэгфилграсим, и 79% – в группе филграсима; длительность нейтропении любой степени тяжести – 2 дня в группе эмпэгфилграсима и 4 дня – в группе филграсима; длительность нейтропении 4-й степени тяжести – 0,8 в группе эмпэгфилграсима и 1,7 – в группе филграсима. Профили безопасности исследуемого препарата (эмпэгфилграсима) и филграсима оказались сходны [21].

Принимая во внимание важность профилактики нейтропении для соблюдения ОДИ, снижения риска развития осложнений на фоне миелосупрессивной терапии, увеличения продолжительности жизни пациентов, а также отсутствие опыта широкого использования российскими гематологами эмпэгфилграсима в рутинной практике у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями,

Региональная общественная организация «Общество онкогематологов» приняла решение провести многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграсим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: LEGERITY.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграсим) 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

Данная программа по своему дизайну представляет собой многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграсим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. В программу включаются пациенты от 18 лет и старше, которым лечащий врач назначил в соответствии с рутинной практикой и инструкциями по применению соответствующие химиотерапевтические препараты и препарат Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграсим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, обусловленных наличием ФН. Включение в исследование пациентов, подлежащих ретроспективной оценке, допускаясь при начале терапии эмпэгфилграсимом не ранее 1 июня 2020 г. Пациенты продолжают участие в исследовании, если им проводится миелосупрессивная ХТ, которая требует профилактического назначения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграсим). Дизайн исследования представлен на рисунке.

Пациенты не включались в исследование, если: имели документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграсиму, филграсиму, пэгфилграсиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам; менее чем за 72 ч до первого введения препарата Экстимия® пациент получал 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 было проведено 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 гематопозитических стволовых клеток; имелись острые



или активные хронические очаги инфекции; АЧН < 1,5 × 10⁹/л и/или признаки печеночной недостаточности (повышение трансаминаз более 1,5 нормы).

Сбор данных осуществлялся в соответствии с законом «О персональных данных». В каждом центре сохранены список включенных в исследование пациентов и их скрининговые номера. В индивидуальные регистрационные карты пациента вводились только скрининговые номера пациентов. Протокол одобрен для получения письменного положительного заключения о проведении исследования в Независимом междисциплинарном комитете по этической экспертизе клинических исследований.

Пациенты и назначенная терапия, соответствующая диагнозу

На момент промежуточного анализа 4 сентября 2020 г. в исследование включены 40 пациентов, которые находились на лечении в десяти исследовательских центрах Российской Федерации:

1. ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград).

2. КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» (Хабаровск).

3. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Республика Татарстан).

4. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск).

5. ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь).

6. ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер» (Южно-Сахалинск).

7. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов).

8. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург).

9. ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва).

10. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (Барнаул).

Возраст пациентов на момент начала исследования находился в пределах 21–72 лет (медиана – 48 лет), из которых на долю участников старшей возрастной группы ≥60 лет пришлось 32,5% (13 человек). Пациенты имели функциональный статус по шкале ECOG 0–2 и получили как минимум 2 введения ХТ на фоне профилактики эмпэгфилгратимом.

Соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1 – женщины 23 (57,5%) из 40, мужчины 17 (42,5%) из 40.

В исследование включены пациенты, получающие миелосупрессивную терапию следующими нозологиями: лимфома Ходжкина (ЛХ), ДВККЛ, множественная миелома (ММ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС). Распределение пациентов в зависимости от диагноза представлено в табл. 1.

Всего в настоящем анализе проанализирована информация по 40 пациентам, которым назначена стандартная ПХТ в рамках лечения основного заболевания. Большинство пациентов получили терапию по схемам R-СНОР-21 – 12 (30%) пациентов, BEACOPP эскалированный – 8 (20%) пациентов и R-DA-EPOCH – 4 (10%) пациента. Остальные больные получали ХТ по схемам R-DHAP – 3 (7,5%) пациента, BEACOPP-14 – 2 (5%) пациента, блок В по программе NHL-BFM-90 – 2 (5%) пациента, ABVD – 2 (5%) пациента; по 1 (2,5%) пациенту проведена терапия следующими курсами: R-СНОЕР, монотерапия бендамустином (В), R-V, NHL-BFM-90 (блок С), VMP, R-BAC, EACODD-14 (табл. 2).

В исследовании больные получали ХТ и исследуемый препарат эмпэгфилгратим для профилактики нейтропении в дозе 7,5 мг подкожно однократно через 24 ч после окончания введения ХТ-препаратов. Визиты пациента в клинику и мониторинг показателей крови: общий анализ крови (+ лейкоцитарная формула) + биохимический анализ

Таблица 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по диагнозам
Table 1. Distribution of the patients included in the study according to the diagnosis

Нозология	п (%)
ДВККЛ	17 (42,5)
ЛХ	15 (37,5)
ФЛ	3 (7,5)
ХЛЛ	2 (5)
ММ	1 (2,5)
Первичная медиастинальная лимфома	1 (2,5)
ЛКМЗС	1 (2,5)
Всего	40 (100%)

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от схемы противоопухолевой терапии
Table 2. Distribution of the patients according to the anticancer therapy

Терапия	п (%)
R-СНОР-21	12 (30)
BEACOPP эскалированный	8 (20)
R-DA-EPOCH	4 (10)
R-DHAP	3 (7,5)
BEACOPP-14	2 (5)
Блок В NHL-BFM-90	2 (5)
ABVD	2 (5)
R-СНОЕР	1 (2,5)
Бендамустин	1 (2,5)
Блок С NHL-BFM-90	1 (2,5)
VMP	1 (2,5)
R-BAC	1 (2,5)
R-B	1 (2,5)
EACODD-14	1 (2,5)

крови (общий билирубин, аспаргатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ-глутамил-транспептидаза, мочевая кислота, мочевины, креатинин, калий, кальций, натрий) – проводились по следующей схеме.

Визит 1 (первое введение препарата эмпэгфилгратим через 24 ч от окончания ПХТ): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилгратима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилгратим). Подписание информированного согласия пациента.

Визит 2 (через 3 дня от назначения препарата эмпэгфилгратим): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилгратима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилгратим).

Последующие визиты: 1 раз в 3 дня весь межкурсовой период до даты начала последующего курса ПХТ.

Критерии оценки

На этапе включения производилась оценка демографических показателей, основного заболевания, режима ХТ, на фоне которого потребовалась профилактика эмпэгфилгратимом. Первичная конечная точка: частота нейтропении 3–5-й степени тяжести у больных после про-

ведения первого цикла ХТ. Принимая во внимание важность соблюдения дозоинтенсивности лечения и многофакторную характеристику параметров эффективности и безопасности применения эмпагфилграстима, в качестве вторичных конечных точек исследования выбраны: частота возникновения ФН; частота развития тяжелых инфекций (3–4-й степени); частота назначения антибиотиков; ОДИ проведенных курсов ХТ; частота развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота возникновения всех случаев серьезных НР (СНР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота случаев НР 3–4-й степени по классификации СТСАЕ 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР.

Статистический анализ

Анализ в данном исследовании носит описательный характер, результаты интерпретированы с клинической точки зрения. Для описания категориальных переменных, если не указано иное, будут использованы следующие характеристики: количество наблюдений, число и процент пациентов в каждой категории (включая категорию пропущенных данных).

Результаты

Оценка безопасности и эффективности

Основным оцениваемым показателем (первичной конечной точкой) проведенного исследования являлась частота развития нейтропении 3–5-й степени тяжести на фоне проведения интенсивной ХТ лимфопролиферативной патологии в реальной клинической практике. Результаты первичного среза данных продемонстрировали, что нейтропения любой степени тяжести зарегистрирована у 5 (12,5%) из 40 пациентов на фоне применения бендамустина, блока В (NHL-BFM-90) и схемы BEACOPP (табл. 3). Нейтропения 3-й степени тяжести после 1-го цикла ПХТ развилась у 2 (5%) из 40 пациентов на фоне схемы R-DHAP.

Не менее важным показателем оценки переносимости ПХТ являлась частота встречаемости ФН. Известно, что в клинической практике большая часть случаев ФН развивается во время 1-го цикла ХТ и в короткий период после окончания его завершения [23]. В представленной работе на момент проведения промежуточного анализа случаи развития ФН не зарегистрированы (см. табл. 3).

Инфекции тяжелой степени (мукозит, энтеропатия, пневмония и др.), а также применение антибактериальных и противогрибковых препаратов на протяжении 1 цикла ХТ и в межкурсовой период после 1 цикла терапии при профилактическом использовании препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) не регистрировались ни у одного пациента.

В связи с отсутствием развития нейтропении очередной курс миелосупрессивной терапии не отложен ни у одного

из пациентов на протяжении анализируемого периода исследования.

Нежелательные явления, по оценке исследователя, связанные с применением эмпагфилграстима, зарегистрированы у 2 (5%) из 40 пациентов: генерализованный болевой синдром («разлитые» боли) 1-й степени тяжести и в 1 случае – оссалгии 2-й степени тяжести. СНР не зарегистрировано.

Обсуждение

В промежуточном анализе многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) – LÉGERITY представлены первые данные эффективности и безопасности применения эмпагфилграстима в качестве профилактики нейтропении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию. Полученные результаты показали, что однократное введение фиксированной дозы препарата после 1 цикла ХТ характеризуется высокой эффективностью профилактики нейтропении тяжелой степени у пациентов с агрессивными (ДВККЛ/ПМВКЛ/ЛХ) и индолентными (ФЛ, ХЛЛ, ЛКМЗС, ММ) лимфомами (частота нейтропении 3-й степени составила 5%, 1 и 2-й степени – 12,5%). Особого внимания заслуживает факт отсутствия ФН и нейтропении 4-й степени на первых проведенных циклах, для которых характерен наиболее высокий риск возникновения данных нежелательных явлений [6].

Вероятность развития ФН значимо повышается у пациентов старшей возрастной группы. Подгрупповой анализ 245 пациентов-участников с диагнозом ДВККЛ многоцентрового проспективного наблюдательного исследования MONITOR-ГКСФ, популяция которых представлена преимущественно лицами пожилого возраста (51% – в возрасте ≥65 лет и 39,2% – в возрасте ≥70 лет) и получавшими терапию по схеме R-CHOP-21, продемонстрировал прямую корреляцию между вероятностью развития ФН и возрастом [24]. Осложнения на фоне терапии по схеме R-CHOP-21 развиваются чаще у пациентов старше 65 лет (в 35,5% случаев – развитие нейтропении и в 9,8% – ФН по сравнению с 34,8 и 5,9% соответственно). Развитие нейтропении явилось поводом к снижению доз цитостатиков (у 9% больных), удлинению межкурсового интервала (у 15,9%), отмене лечения (у 3,7%).

Согласно представленным данным нашего исследования LÉGERITY 32,5% участников (13 человек) – старше 60 лет. Отсутствие осложнений на фоне проведения основного лечения при профилактике эмпагфилграстимом у всех пациентов позволило продолжить системную ХТ согласно установленному сроку и без редукции доз. Снижение частоты ФН и нейтропении любой степени после применения эмпагфилграстима было отмечено после курсов различной интенсивности: однократное профилактическое введение было эффективным как после среднедозных режимов ПХТ (R-CHOP-21/BEACOPP-14/ABVD/R-B), так и после терапии

Таблица 3. Частота нейтропении после первого цикла миелосупрессивной терапии на фоне применения эмпагфилграстима
Table 3. Frequency of neutropenia after the first cycle of myelosuppressive therapy against the background of empegfilgrastim

Показатель	Промежуточный анализ (n=40)			Схемы ПХТ, на фоне которых наблюдалась нейтропения с ранжированием по степеням тяжести; диагнозы, при которых зафиксированы случаи нейтропении
	n	n относительно степени тяжести	%	
Нейтропения 3–5-й степени	2	2 пациента – 3-я степень	5	R-DHAP: дексаметазон + цисплатин + цитарабин + ритуксимаб/ФЛ (n=1), ДВККЛ (n=1)
Нейтропения, все степени	5	3 пациента – 2-я степень 2 пациента – 1-я степень	12,5	• Бендамустин/ФЛ (n=1); • Блок В (NHL-BFM-90): циклофосфамид, доксорубин, метотрексат, винкристин, дексаметазон/ДВККЛ (n=2) BEACOPP: циклофосфамид + блеомицин + дакарбазин + преднизолон + доксорубин + винкристин + этопозид/ЛХ (n=2)
ФН	0	n/a	0	0

высокодозными схемами (NHL-BFM-90/R-BAC/R-DHAP/R-DA-EPOCH).

По данным промежуточного анализа параметров безопасности эмпэгфилграстим обладает благоприятным профилем переносимости во всех возрастных группах пациентов. Умеренный болевой синдром, который отмечен исследователями в данной работе, не требовал назначения обезболивающей терапии, купировался самостоятельно в течение двух дней. Результаты, опубликованные в литературе [17], и данные регистрационного исследования эмпэгфилграстима [21, 23] показали, что профиль нежелательных явлений эмпэгфилграстима аналогичен филграстиму.

Заключение

Промежуточный анализ использования первого российского оригинального пегилированного филграстима – эмпэгфилграстима – в качестве профилактики нейтропении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию различной интенсивности при разной лимфопролиферативной патологии,

демонстрирует высокую эффективность препарата. Эмпэгфилграстим обладает благоприятным профилем переносимости во всех возрастных группах пациентов, включая популяцию больных пожилого возраста. Профилактическое введение эмпэгфилграстима позволяет снизить нагрузку на медицинский персонал, улучшить приверженность пациентов лечению и способствует выполнению терапевтического плана.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено с поддержкой гранта от ЗАО «Биокад».

Financing. The study was supported by a grant from BIOCAD.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Литература/References

- Bosly 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 (4): 277–83.
- 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
- Weycker D, Li X, Edelsberg J et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015; 11: 47–54. DOI: 10.1200/JOP.2014.001492.
- Weycker D et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) in patients with metastatic cancer of the breast or other sites not receiving colony-stimulating factor prophylaxis (CSF) in US clinical practice. *Abstract 2020; P2-08-24.*
- Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаяева М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2019; 9: 585–94. [Sakaeva D.D., Orlova R.V., Shabayeva M.M. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu infektsionnykh oslozhnenii febril'noi neitropenii i naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2019; 9: 585–94 (in Russian).]
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116: 5555–63.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–67.
- 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.
- Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008; 87: 429–30.
- Bond TC, Szabo E, Gabriel S et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipoglycylgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24 (6): 412–23. DOI: 10.1177/1078155217714859
- Arvedson T, O'Kelly J, Yang B-B. Design Rationale and Development Approach for Pegfilgrastim as a Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *BioDrugs* 2015; 29 (3): 185–98. DOI: 10.1007/s40259-015-0127-4
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198–214.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–67.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 404.
- 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.
- Pinto L, Liu Z, Doan Q et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2283–95.
- 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.
- Morstin G, Campbell L, Souza LM et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988; 1 (8587): 667–72.
- Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 295–306.
- 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 P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empagfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2015; 17 (2): 45–52 (in Russian).]
- Конonenko 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. *Клин. онкология.* 2020; 22 (2). [Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Grebennikova O.P. et al. Rol' prolongirovannykh granulotsitarnykh koloniestimuliruiushchikh faktorov v profilaktike febril'noi neitropenii u patsientov, poluchaiushchikh dvukhnedel'nye rezhimy khimioterapii. *Klinicheskaya onkologiya.* 2020; 22 (2) (in Russian).]
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б. и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2015; 4: 342–9. [Snegovoi A.V., Kagonia L.M., Kononenko I.B. et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'yu profilaktiki razvitiia febril'noi neitropenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2015; 4: 342–9 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

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

Клиточенко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ ВОКОД, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: vokod@volganet.ru

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

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0001-7588-4929

Санникова Татьяна Александровна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ГБУЗ ПК ПКОД. E-mail: permcancer@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4243-5398

Лялина Ирина Сергеевна – врач-гематолог отделения химиотерапии ГБУЗ СООД. E-mail: sakhonco@mail.ru

Шелехова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», гл. специалист-гематолог Минздрава Саратовской области. E-mail: tshelexova@mail.ru@mail.ru

Шерстнев Дмитрий Геннадьевич – врач-гематолог отделения онкологии и гематологии для детей, ассистент каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», гл. детский гематолог Минздрава Саратовской области. E-mail: sargem2006@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2290-5180

Волошин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, рук. клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кровотечения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ. E-mail: RRIHT@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1784-0375

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии, врач-онколог (гл. специалист), врач-гематолог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: info@pirogov-center.ru; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Гофман Алина Александровна – зав. дневным стационаром №4 (химиотерапевтического профиля) КГБУЗ АКОД. E-mail: akod@akod22.ru

Ищанов Дамир Галимжанович – врач-ординатор, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: doctorichshanov@gmail.com

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

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

Tatyana Yu. Klitochenko – Cand. Sci. (Med.), Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd State Medical University. E-mail: vokod@volganet.ru

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

Natalya V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0001-7588-4929

Tatyana A. Sannikova – Department Head, Perm Regional Oncological Dispensary. E-mail: permcancer@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4243-5398

Irina S. Lyalina – hematologist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary. E-mail: sakhonco@mail.ru

Tatyana V. Shelekhova – D. Sci (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: tshelexova@mail.ru@mail.ru

Dmitrij G. Sherstnev – Assistant, Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: sargem2006@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2290-5180

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

Vladislav O. Sarzhevskii – D. Sci (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center. E-mail: info@pirogov-center.ru; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Alina A. Hofman – Head Day Hospital, Altai Regional Oncological Dispensary. E-mail: akod@akod22.ru

Damir G. Ichshanov – resident, Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: doctorichshanov@gmail.com

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020

ЭКСТИМИЯ®

эмпэгфилграстим

ТЕРАПИЯ ПОЛНОСТЬЮ И В СРОК

Профилактика нейтропении даёт возможность в 1,5 раза чаще проводить химиотерапию с сохранением дозоинтенсивности в полном объёме в установленные сроки¹

Препарат Экстимия® эффективнее филграстима при профилактике нейтропении²:

1,5 Более чем в 1,5 раза снижает частоту развития нейтропении

2 В 2 раза сокращает длительность нейтропении

Требуется всего 1 инъекция препарата Экстимия® после каждого введения химиопрепаратов³

Экстимия® — единственный препарат Г-КСФ пролонгированного действия для профилактики нейтропении⁴, включённый в ЖНВЛП⁵



¹ R. C. Fitzmaurice et al. 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. *Annals of Oncology* 00: 1-5, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv489

² Кривошлыко 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): 45-52.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Экстимия®. Регистрационный номер: ЛП-003556. Международное непатентованное название: эмпэгфилграстим.

⁴ Под ред. академика РАН Давыдова М.И., Кононенко И.Б., Снеговой А.В. и др. *Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии*. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АБВ-пресс, 2019. – 240 с.

⁵ ПП РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г.» <http://static.government.ru/media/files/KTPEUszFzgmivTkw74POASqj7K3gl.pdf>