

Il punto su...

Fattori di crescita granulocitari peghilati (pegfilgrastim e lipegfilgrastim) nella profilassi della neutropenia febbrile

Marco Danova,
Martina Torchio

Dipartimento di Area Medica,
A.O. di Pavia e Università di Pavia

RIASSUNTO

La neutropenia severa e la neutropenia febbrile rappresentano la principale tossicità dose-limitante di molti regimi chemioterapici di largo utilizzo. I fattori di crescita granulocitari ricombinanti (rG-CSF) riducono l'incidenza e la gravità degli episodi di neutropenia febbrile e delle infezioni rendendo così possibile il completamento di un programma terapeutico con l'intensità di dose pianificata. Sono oggi disponibili varie formulazioni di rG-CSF, tutte impiegate secondo le indicazioni di tutte le linee guida sull'argomento soprattutto come profilassi primaria o secondaria. Le formulazioni rG-CSF cosiddette *long acting* (pegfilgrastim e lipegfilgrastim, forme rispettivamente peghilate e glicopeghilate del filgrastim) subiscono una clearance attraverso i neutrofili, e pertanto richiedono una singola somministrazione per ogni ciclo di trattamento antitumorale. Entrambi hanno dimostrato elevata efficacia anche rispetto alle formulazioni di rG-CSF a somministrazione giornaliera, nel ridurre gli episodi di NF ed il tasso di ospedalizzazioni. Negli ultimi anni diversi studi hanno escluso una potenziale immunogenicità dei rG-CSF *long acting*, confermandone quindi la sicurezza. Anche sul piano della tollerabilità, non è stato osservato un incremento significativo delle osteoartralgie, principale evento collaterale, rispetto ai pazienti trattati con la formulazione giornaliera di rG-CSF.

I rG-CSFs long-acting sono quindi da considerarsi come agenti dotati di elevata efficacia e buona tollerabilità e trovano la loro maggiore indicazione quando utilizzati nell'ambito di schemi chemioterapici particolarmente neutropenizzanti e che abbiano finalità curative. Le caratteristiche farmacocinetiche di queste molecole consentono una modalità di somministrazione semplificata che può impattare positivamente sulla compliance di particolari tipologie di pazienti e permette di uniformare aspetti quali il timing e durata di somministrazione del fattore di crescita.

Parole chiave. rG-CSF, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, neutropenia febbrile, linee guida.

SUMMARY

The recombinant colony stimulating factors in the prophylaxis of febrile neutropenia

Severe neutropenia and febrile neutropenia are the main dose-limiting-chemotherapy toxicities: the recombinant colony stimulating factors (rG-CSFs) reduce the incidence and severity of myelotoxicity, infections, episodes of febrile neutropenia, thus making possible the completion of a treatment program with the intensity of the planned dose. Various formulations of rG-CSF are currently available, all employed especially in primary prophylaxis or secondary prophylaxis. The rG-CSF long acting formulations (pegfilgrastim and lipegfilgrastim, respectively pegylated and glyco-pegylated forms of filgrastim) have a clearance throughout neutrophils, and therefore require a single dose per cycle of cancer treatment. Both long acting factors have proved their effectiveness in reducing the frequency and severity of episodes of febrile neutropenia and the hospitalization infections-related. In recent years several studies have ruled out the alleged potential immunogenicity of long acting rG-CSFs, confirming their safety. Also regarding tolerability, it wasn't observed a significant increase in bone and articular-algic symptoms, in comparison with rate of bone pain in patients treated with daily rG-CSF. The rG-CSFs long acting currently available are agents with high efficacy and good tolerability, particularly indicated during chemotherapy highly myelosuppressive in curative setting. The pharmacokinetic characteristics of these molecules allow a simplified modality of administration, which may translate in a more standardized use of rG-CSF in terms of timing and duration of administration.

Key words. rG-CSF, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, febrile neutropenia, guidelines.

La neutropenia indotta da chemioterapia (CIN) e la neutropenia febbrile (NF) sono eventi di frequente riscontro in pazienti affetti da neoplasia e sottoposti a trattamento antitumorale citotossico. La CIN si classifica per la gravità della riduzione della conta assoluta dei neutrofili (ANC) mentre la NF è comunemente definita come $ANC < 0,5 \times 10^9 / L$ con temperatura orale $\geq 38^\circ C$ per più di 1 ora. I pazienti con CIN sono più suscettibili alle infezioni e spesso necessitano di ospedalizzazione oltre ad una terapia antibiotica specifica (con conseguente incremento della spesa sanitaria) e di una riduzione delle dosi di chemioterapia (CT) e/o un ritardo nella somministrazione della stessa che possono peraltro comprometterne l'efficacia¹⁻³.

Negli anni recenti sono stati introdotti nella pratica cli-

nica i fattori di crescita ricombinanti della serie granulocitaria (rG-CSF), molecole in grado di stimolare la produzione e la maturazione dei neutrofili e di ridurre significativamente l'incidenza e la durata di CIN e di NF conseguenti ai trattamenti CT²⁻⁴.

Le numerose linee guida (ASCO, NCCN, ESMO, AIOM) sull'utilizzo di rG-CSF nella neutropenia chemio-indotta nei tumori solidi, indicano concordemente la necessità di effettuare sempre un'attenta valutazione del rischio di NF, considerando parametri quali il tipo lo schema, e le finalità della CT (neoadiuvante, adiuvante, della fase avanzata, con intento curativo o palliativo), insieme a vari fattori paziente-relati e tumore-relati⁵. Le stesse linee guida raccomandano il ricorso ad una profilassi primaria della CIN, prevedendo l'impiego di un rG-CSF sin dal primo ciclo di CT quando lo schema previsto sia caratterizzato da un rischio atteso di NF pari o superiore al 20%⁶. Per regimi di CT con un rischio di NF intermedio (10-20%), le linee guida raccomandano, prima della decisione di utilizzare la profilassi primaria, una valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio per lo sviluppo di NF CT-indotta. Sono disponibili oggi diverse formulazioni di rG-CSF, principalmente differenziate sulla base della cinetica di escrezione che ne condiziona la durata d'azione. I rG-CSF giornalieri, dei quali filgrastim è il capostipite, vengono escreti principalmente attraverso i reni richiedono una iniezione quotidiana e continuativa fino al recupero dell'ANC. Le formulazioni cosiddette *long acting*, invece, subiscono una clearance attraverso i neutrofili e richiedono una singola somministrazione per ciclo di trattamento antitumorale. Si tratta di pegfilgrastim e lipegfilgrastim, formulazioni rispettivamente peghilate e glicopeghilate del filgrastim. La coniugazione di filgrastim con una molecola di monometossi-polietilen-glicole (PEG), nel caso di pegfilgrastim, di 20 kDalton (kDa) non altera la natura delle interazioni biologiche e dell'azione del filgrastim stesso ma ne impedisce la degradazione proteolitica e l'opsonizzazione operata dai macrofagi, nonché la filtrazione glomerulare, non tanto per il peso molecolare (inferiore al cut-off di filtrazione dei 38,8 kDa) ma piuttosto per il suo raggio idrodinamico^{7,8}. Parimenti lipegfilgrastim, approvato in Europa nel 2013 e disponibile anche in Italia, coniugato di filgrastim con PEG a livello del sito naturale di glicosilazione della proteina attraverso un legame mediato dalla presenza di glicina, N-acetilneuramina e N-acetilgalattosamina, presenta una simile clearance neutrofilica, e richiede anch'esso una somministrazione singola per ciclo di CT^{9,10}.

La correlazione inversa esistente tra le concentrazioni di entrambi i rG-CSF *long acting* (peg- o lipeg-filgrastim) e l'ANC, osservata in differenti regimi chemioterapici ed in diverse neoplasie (solide ed ematologiche), ha dimostrato chiaramente la dipendenza della clearance di entrambi i farmaci che risulta unicamente auto-regolata sulla base del grado di neutropenia.

Per quanto riguarda pegfilgrastim, diversi studi hanno dimostrato la sua efficacia nella profilassi della NF. Kosaka et al. hanno registrato gli effetti dell'impiego di pegfilgrastim in pazienti sottoposte a trattamento chemioterapico a finalità adiuvante secondo schema docetaxel/ciclofosfamide in

pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale¹¹. Il gruppo di pazienti che riceveva pegfilgrastim, rispetto al gruppo trattato con placebo, presentava una significativa riduzione dell'incidenza di NF con una altrettanto significativa riduzione del tasso di ospedalizzazione e del ricorso al trattamento antibiotico per infezioni NF-relate. Tale osservazione è stata confermata in altri trial clinici condotti in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) e linfoma non Hodgkin (NHL)¹²⁻¹⁵. In apparente parziale contrasto con il background farmacocinetico e farmacodinamico, pegfilgrastim somministrato in regimi chemioterapici dose-dense, in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), SCLC e carcinoma mammario in stadio iniziale, (ove la medesima dose chemioterapica veniva somministrata ogni quattordici giorni) ha dimostrato la sua efficacia nel prevenire la comparsa di NF e nell'assicurare il corretto timing di somministrazione-densità di dose tra un ciclo chemioterapico ed il successivo¹⁶. Questi studi hanno altresì mostrato che pegfilgrastim esercita la sua azione stimolatoria sui precursori granulocitari e nel contempo li preserva dall'apoptosi indotta dalla chemioterapia, prolungando in tal modo la sopravvivenza di questa popolazione cellulare durante i trattamenti chemioterapici dose-dense. Allo stesso modo, l'efficacia di lipegfilgrastim è stata validata in studi e analisi post-hoc condotti in pazienti con carcinoma mammario e NSCLC, indipendentemente dallo stadio di malattia (iniziale o avanzato), dall'età dei pazienti, e dal setting in cui tipo di trattamento veniva somministrato (adiuvante o metastatico)^{17,18}. La non inferiorità di lipegfilgrastim nei confronti di pegfilgrastim, in termini d'impatto positivo sulla risoluzione dell'effetto immunosoppressivo della CT, è stata recentemente dimostrata in uno studio di fase 3 in pazienti non chemio-trattati (chemonaive)¹⁹.

In particolare lipegfilgrastim si è dimostrato in grado di assicurare un aumento della ANC più duraturo rispetto alla formulazione peghilata, senza un significativo aumento nel valore massimo-picco dell'ANC. Questa osservazione clinica potrebbe trovare la sua base biologica in una recentemente dimostrata differente sensibilità di lipegfilgrastim rispetto a pegfilgrastim all'azione dell'elastasi neutrofilica²⁰.

Le formulazioni *long acting* di rG-CSF hanno dimostrato la loro efficacia quando paragonate alle formulazioni giornaliere di rG-CSF: in uno studio retrospettivo condotto negli USA in soggetti affetti da carcinoma mammario, ovarico, coloretale, polmonare o NHL, la profilassi condotta con pegfilgrastim si è dimostrata superiore ad una profilassi con rG-CSF giornaliero, nel ridurre gli episodi di NF e nel ricorso all'ospedalizzazione^{21,22}. Il tasso di ospedalizzazioni correlate ad episodi di NF, dopo un primo ciclo CT, si riduceva dall'1,3% allo 0,6%, mentre il tasso di ospedalizzazione globale su tutti i cicli somministrati decresceva dal 10% al 5% con l'impiego di pegfilgrastim. Una metanalisi condotta su cinque studi, che interessava un totale di 617 soggetti con diversi tumori solidi sottoposti a trattamento mielosoppressivo, volta a valutare l'efficacia di pegfilgrastim e di filgrastim, ha osservato come una singola dose di pegfilgrastim sia significativamente più efficace rispetto ad un ciclo di filgrastim per

10-14 giorni, nel ridurre l'incidenza di NF. Pegfilgrastim sarebbe maggiormente in grado di ridurre l'incidenza di NF di grado 4 rispetto al filgrastim. Va peraltro sottolineato come i risultati di questa metanalisi siano stati in parte criticati perché alcuni degli studi considerati non erano stati disegnati esattamente per dimostrare la superiorità di pegfilgrastim su filgrastim in termini di efficacia nel ridurre l'incidenza di NF. Inoltre sui cinque studi considerati le popolazioni arruolate gli istotipi tumorali considerati e i tipi di CT somministrate erano eterogenee e non completamente confrontabili in una metanalisi^{3,23}.

Per quanto riguarda la sicurezza nell'impiego delle formulazioni *long acting* di rG-CSF negli ultimi anni diversi studi hanno escluso problemi legati ad una loro presunta potenziale immunogenicità. In particolare, Afsaneh et al. hanno valutato questo aspetto correlandolo con la presenza e le eventuali variazioni nella concentrazione sierica di anticorpi anti-farmaco (pegfilgrastim o lipegfilgrastim) in soggetti con carcinoma mammario o polmonare: l'incidenza globale di anticorpi anti-farmaco indotti dai rG-CSF è risultata intorno all'1% per pegfilgrastim e 2% per lipegfilgrastim, inferiore a quella segnalata per filgrastim (3%). Successivamente, a tempi diversi dal termine della somministrazione dei due fattori *long acting*, non sono stati più rilevati anticorpi-anti farmaco che potessero compromettere tollerabilità, efficacia e sicurezza del farmaco²⁴.

I pazienti che ricevono un rG-CSF, giornaliero o *long acting*, possono manifestare sintomatologia algica secondaria a espansione sia quantitativa che variazione qualitativa del comparto midollare emopoietico, a sensibilizzazione periferica agli stimoli nocicettivi, a modulazione della risposta immune, ed a effetto diretto dei rG-CSFs sul metabolismo osseo²⁵. Per quanto riguarda questo aspetto della tollerabilità, in particolare le mialgie ed le osteoartralgie, nei soggetti trattati con un rG-CSF *long acting* non è stato osservato un incremento significativo delle osteoartralgie rispetto ai pazienti trattati con la formulazione giornaliera; in realtà, il passaggio a filgrastim non sembra ridurre l'incidenza di dolore ma appare essere a volte causa di una sintomatologia dolorosa più spiccata²⁶. Bondarenko et al. hanno peraltro dimostrato una sovrapposibilità tra pegfilgrastim e lipegfilgrastim con un tasso di eventi avversi di grado superiore o uguale a 1, che globalmente si registra nel 20% dei soggetti trattati²⁷. Sempre in tema di tollerabilità ed effetti collaterali, sin dalla loro registrazione sono stati descritti alterazioni elettrocardiografiche associate all'impiego dei fattori di crescita granulocitari. In questo ambito, due studi di fase tre condotti da Lammerich in soggetti con carcinoma polmonare e mammario, hanno dimostrato come la somministrazione di lipegfilgrastim non abbia effetti su frequenza cardiaca, conduzione atrio-ventricolare, misurata come variazione dell'intervallo PR; depolarizzazione, misurata come variazione della durata o della morfologia dell'intervallo QRS e ripolarizzazione. Nel gruppo di soggetti con carcinoma mammario, pegfilgrastim e lipegfilgrastim non sono risultati correlabili con alterazioni elettrocardiografiche, ad eccezione di un'alterazione non specifica del tratto ST e di un allungamento del QT (intorno ai 10-15

ms), variazioni che gli Autori concludevano come da imputarsi a cause differenti dalla somministrazione di rG-CSF²⁸.

In conclusione, i rG-CSFs *long acting* si propongono come agenti dotati di elevata efficacia, sicurezza d'impiego e buona tollerabilità, particolarmente indicati quando, a fronte di schemi CT altamente neutropenizzanti e finalizzati ad un intervento curativo, sia fondamentale assicurare una massima protezione dalla NF e assicurare un corretto delivery della CT. Le caratteristiche farmacocinetiche di queste molecole consentono una modalità di somministrazione semplificata che da una parte può contribuire ad una maggiore compliance di particolari categorie di pazienti con una riduzione degli interventi medici per il monitoraggio della risposta terapeutica e dall'altra ridurre la variabilità in termini di timing e di durata della somministrazione che continuano oggi in varie realtà ad essere motivo di elevata eterogeneità prescrittiva delle formulazioni giornaliere di rG-CSF. •

Bibliografia

1. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.
2. Ratti M, Tomasello G. Lipegfilgrastim for the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Ex Rev Clin Pharmacol* 2015; 1: 1-10.
3. Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, Von Minckwitz G, Schwenklenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Sup Care Cancer* 2015; doi: 10.1007/s00520-014-2457-z.
4. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2015, PII: mdv174.
5. AIOM linee guida 2014- Gestione della tossicità ematologica. www.aiom.it/linee_guida/tossicità_ematologica.
6. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supp Care Cancer* 2015; [Epub ahead of print].
7. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 295-306.
8. Arvedson T, O'Kelly J, Yang BB. Design rationale and development approach for pegfilgrastim as a long-acting granulocyte colony-stimulating factor. *BioDrugs* 2015; doi: 10.1007/s40259-015-0127-4.
9. Buchner A, Lammerich A, Abdolazade-Bavil A, Müller U, Bias P. 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: 2523-33.
10. Hoggatt J, Tate TA, Pelus LM. Role of lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Int J Nanomed* 2015; 10: 2647-52.
11. 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. *Sup Care Cancer* 2015, 23: 1137-43.

12. Pirker R, Ulsperger E, Mesenr J. Achieving full-dose, on schedule administration of ACE-chemotherapy every 14 days for the treatment of patients with extensive small-cell-lung cancer. *Lung* 2006; 184: 279-85.
13. George S, Ynus F, Case D. Fixed-dose pegfilgrastim is safe and allows neutrophil recovery in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lym* 2003; 44: 1691-6.
14. Lopez A, De Sevilla AF, Castaigne S. Pegfilgrastim supports delivery of CHOP-R chemotherapy administered every 14 days: a randomised phase II study. *Blood* 2004; 11: 904-5.
15. Burstein HJ. Myeloid growth factor supporto for dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology* 2006; 14: 13-5.
16. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; doi: 10.1016/S0140-6763(14)62048-1.
17. Volovat C, Gladkiu OA, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving cisplatin/etoposide chemotherapy: a multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *MASCC* 2015, abs n. A-445-0013-01014.
18. Volovat C, Buchner A, Bias P, Mueller U. Efficacy of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in patients with breast cancer: subgroup analysis based on age, weight, and type of treatment. *Support Care Cancer* 2014, 22: S136 (MASCC-0544).
19. Gladkov OA, Buchner A, Bias P, Muller U, Elsasser R. Chemotherapy-associated treatment burden in breast cancer patients receiving lipegfilgrastim or pegfilgrastim: secondary efficacy data from a phase III study. *Supp Care Cancer* 2015; [Epub ahead of print].
20. Abdolzade-Bavil A, von Kerczek A, Cooksey BA, et al. Differential sensitivity of lipegfilgrastim and pegfilgrastim to neutrophil elastase correlates with differences in clinical pharmacokinetic profile. *J Clin Pharmacol* 2015; doi: 10.1002/jcph.578.
21. Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *Cancer* 2013, 13: 11-21.
22. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain_ results of the LEARN Study. *Aur J Cancer Care* 2008; 18: 280-6.
23. 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.
24. Afsaneh AB, Linglong Z, Chanchal S, Buchner A, Liu P. Immunogenicity of lipegfilgrastim and pegfilgrastim in breast cancer patients receiving chemotherapy: integrated analysis from phase II and III studies. *MASCC* 2013.
25. Leung M, Florendo J, Kano J, et al. A modified filgrastim regimen does not reduce pain burden compared to pegfilgrastim in women receiving chemotherapy for non metastatic breast cancer. *Sup Care Cancer* 2015; 23: 1669-77.
26. Lambertini M, Del Mastro L, Bellodi A, Pronzato P. The five "Ws" for the bone pain due to the administration of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs). *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 112-28.
27. Bondarenko I, Bias P, Elsasser R, et al. Incidence of bone pain in patients with breast cancer treated with lipegfilgrastim or pegfilgrastim: an integrated analysis from the phase II and phase III studies. *MASCC/ISOO* 2015 abs 1989 S443.
28. Lammerich A, Bondarenko I, Muller U. Evaluation of electrocardiogram parameters in patients with breast and lung cancer treated with chemotherapy and lipegfilgrastim or pegfilgrastim. *Blood* 2013; 122.