

pelgraz<sup>®</sup>  
pegfilgrastim

# Profilaxia primară a neutropeniei febrile la pacientul oncologic

Laura Mazilu

Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic Judetean de Urgenta,  
Universitatea Ovidius, Constanta



## Aderență

O singură doză pe ciclu de tratament pentru menținerea regimului de chimioterapie planificat<sup>3,5</sup>

## Încredere

Injector ușor de utilizat, cu un design care oferă manevrabilitate și permite administrarea în ritmul potrivit fiecărui pacient<sup>2,4</sup>

## Confort

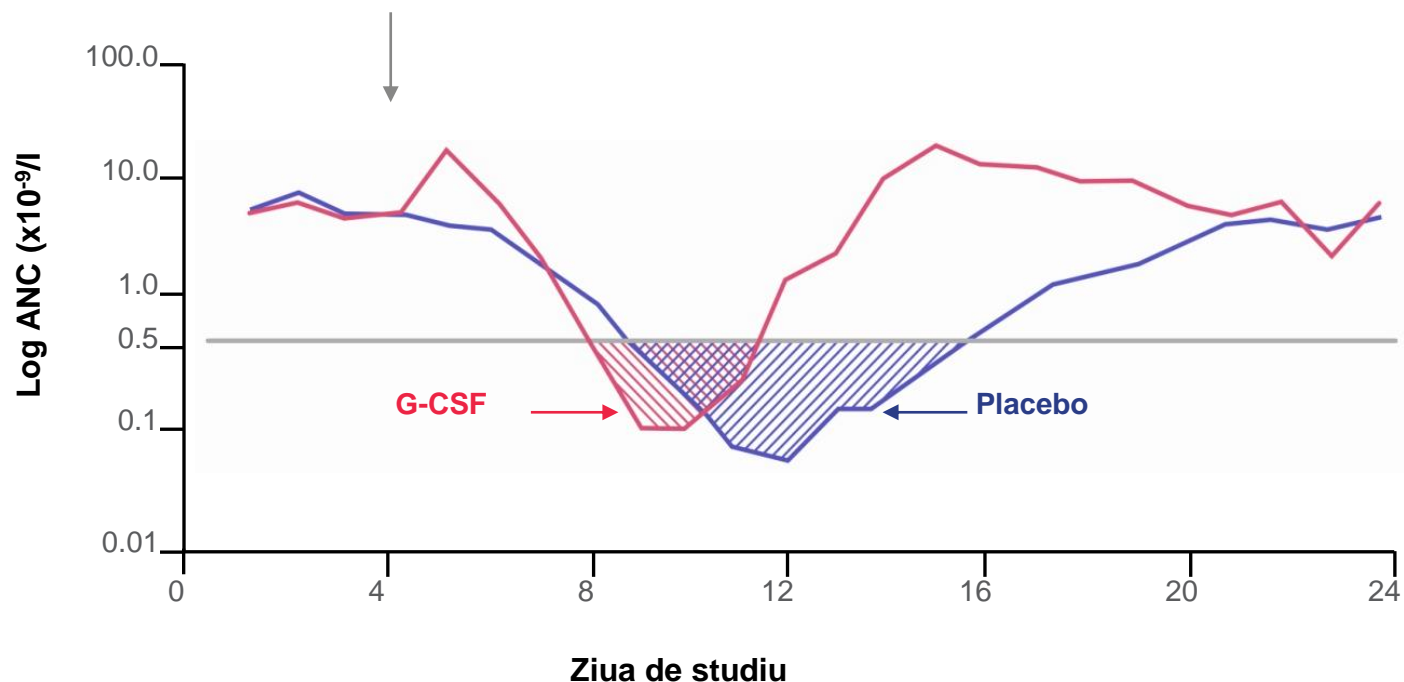
O doză pentru recuperarea NAN, autoadministrabilă acasă<sup>2</sup>

## Conferința de Antibiototerapie și Imunodepresie

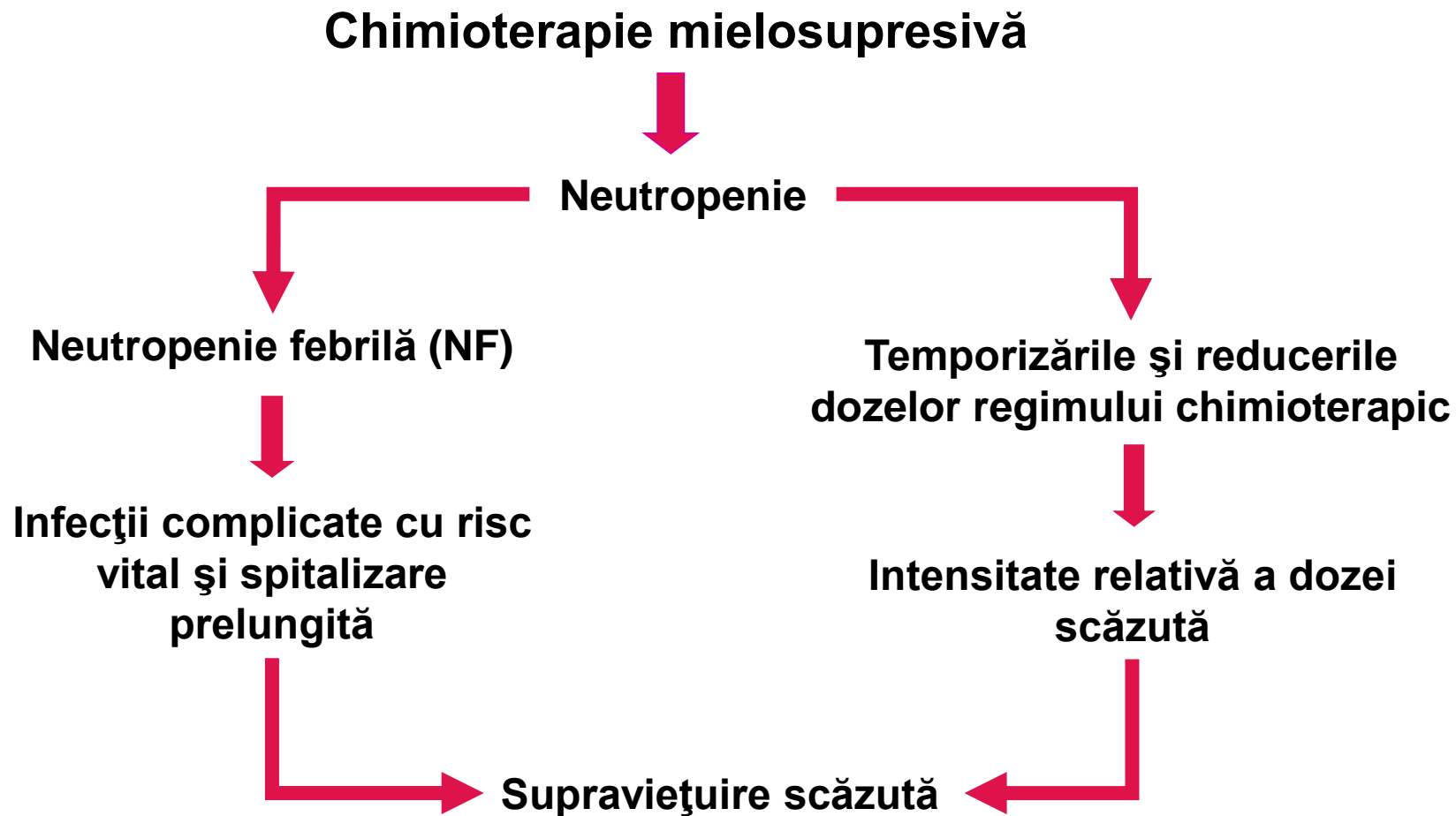
19-20 noiembrie 2021

# Neutropenia indusă de chimioterapie

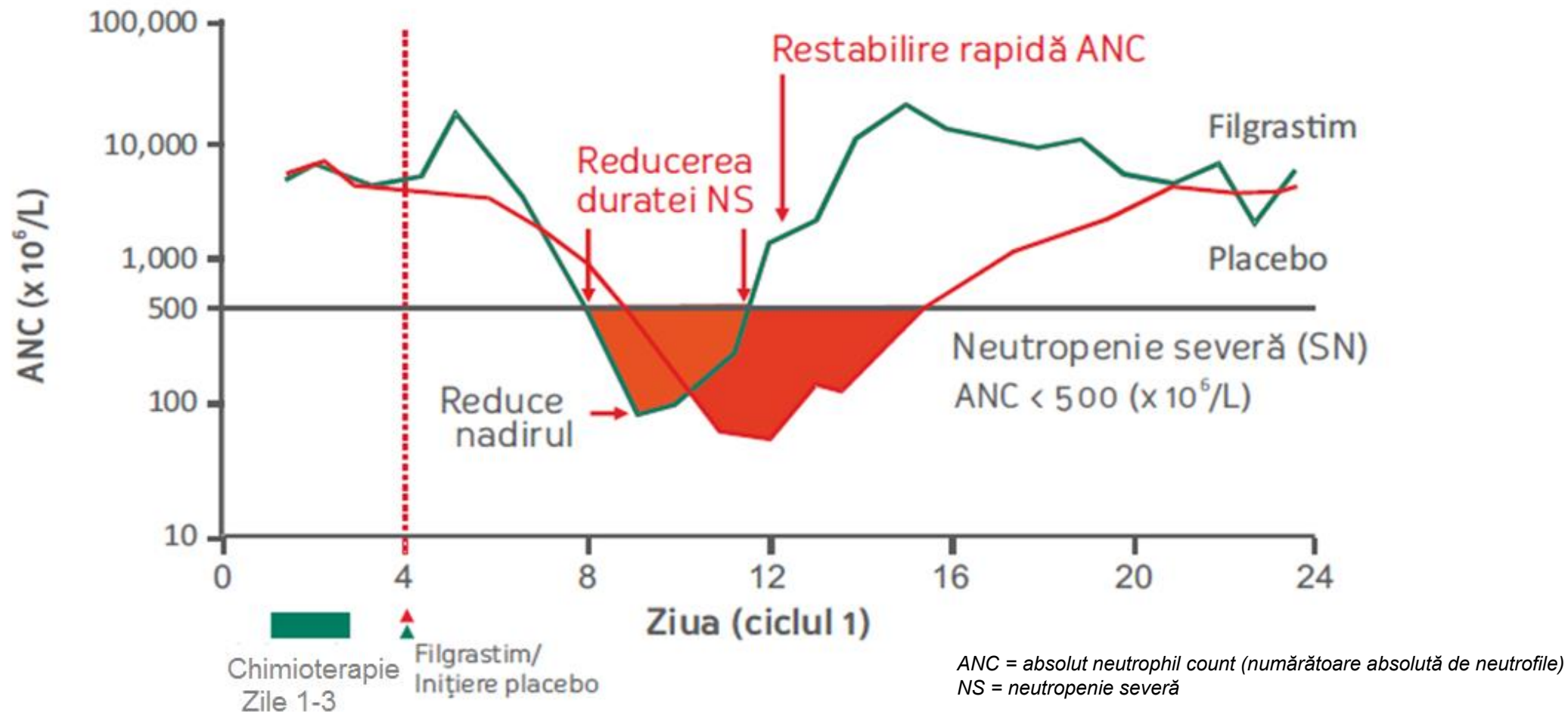
- Neutropenia este o **complicație a chimioterapiei**
- Pacienții prezintă cel mai mare risc de neutropenie în timpul **primului ciclu de chimioterapie**
- Nivelul cel mai scăzut al NAN (numărătoare absolută de neutrofile) = **Nadir**
- Nadir-ul pe parcursul ciclului de chimioterapie este un bun predictor al **complicațiilor neutropenice**



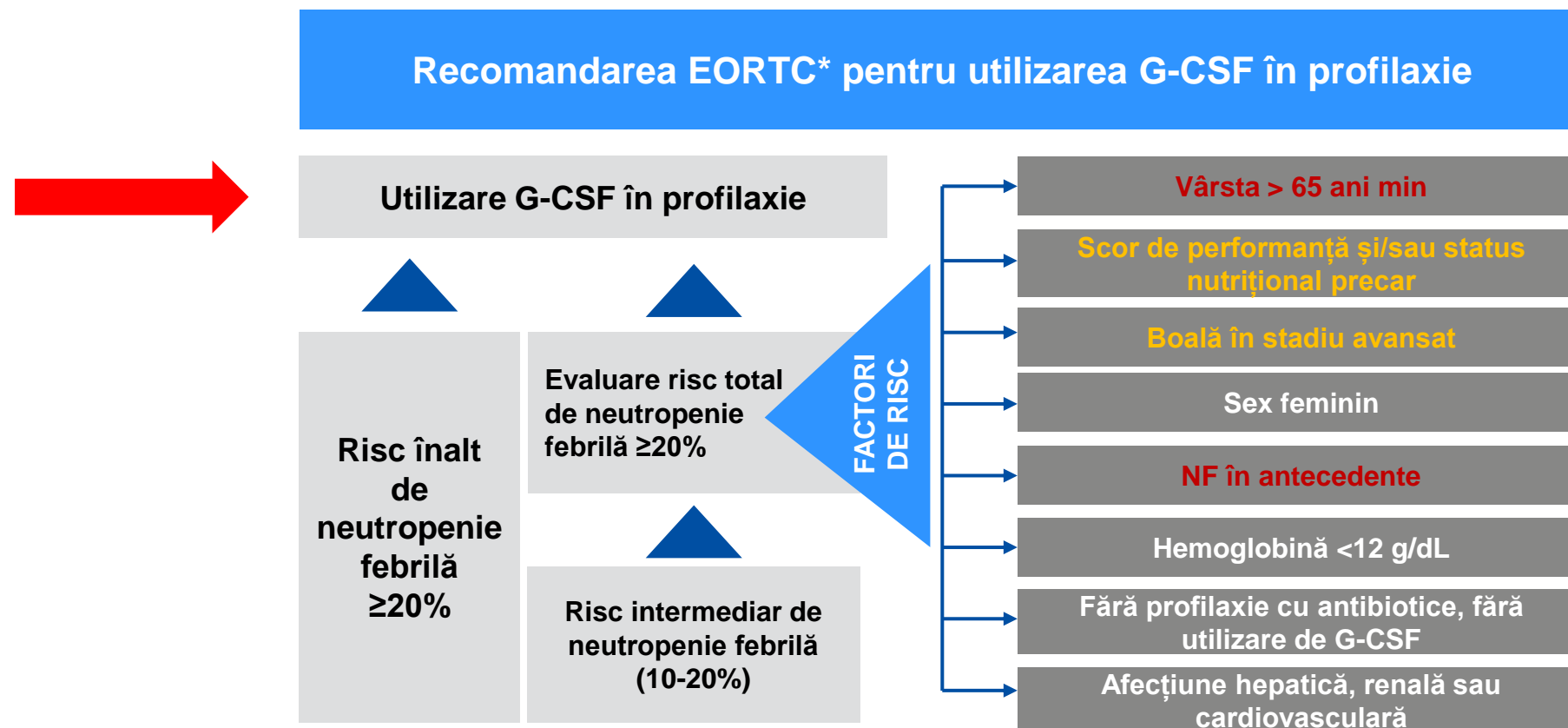
# Neutropenia indusă de chimioterapie și consecințele acesteia – de ce utilizăm factori de creștere granulocitară?



# Rolul factorilor de creștere granulocitară (G-CSF)



# Recomandarile EORTC cu privire la utilizarea factorilor de creștere G-CSF în **profilaxia neutropeniei febrile (NF)**



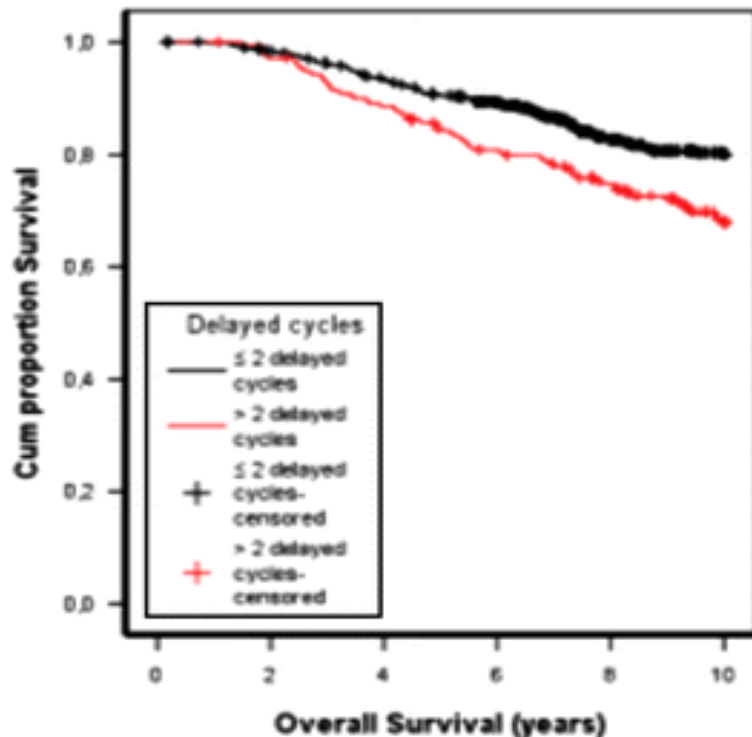
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Profilaxie – schemă adaptată
- Riscul de neutropenie febrilă (NF) asociat cu regimul chimioterapic planificat (CHT)

# Profilaxia neutropeniei febrile – corelat cu riscul

---

- **Profilaxia primară a NF:**
  - regimuri CHT cu **RISC CRESCUT >20%**
  - regimuri CHT cu **RISC MODERAT = 10-20% + RISC ASOCIAT** (prin factori corelați cu pacientul: vârsta, anemie, boală în stadiu avansat, NF în antecedente)
- **Profilaxia secundară a NF** – consecutiva unui eveniment neutropenic:
  - regimuri CHT cu **RISC SCAZUT <10%**
  - regimuri CHT cu **RISC MODERAT = 10-20% FARA RISC ASOCIAT**
- **Obiectiv: Menținerea intensității relative a dozei de CHT!**

# Neutropenie febrilă și neutropenie severă Întârzierile/reducerile CHT afectează negativ supraviețuirea globală (OS)



- Analiză retrospectivă – paciente cu **cancer de sân** precoce care au primit terapie fără taxani, bazată pe antraciclină adjuvantă (n = 793).
- OS a fost afectată în mod semnificativ de numărul de:
  - **cicluri întârziate** ( $P < .0001$ ) și de
  - **reducerea RDI** ( $P = .0029$ )

CHT = chimioterapie

RDI = relative dose intensity; intensitatea relativă a dozei

**Neutropenia poate duce la întârzierea sau întreruperea chimioterapiei, reducând intensitatea relativă a dozei și afectând negativ rezultatele tratamentului**

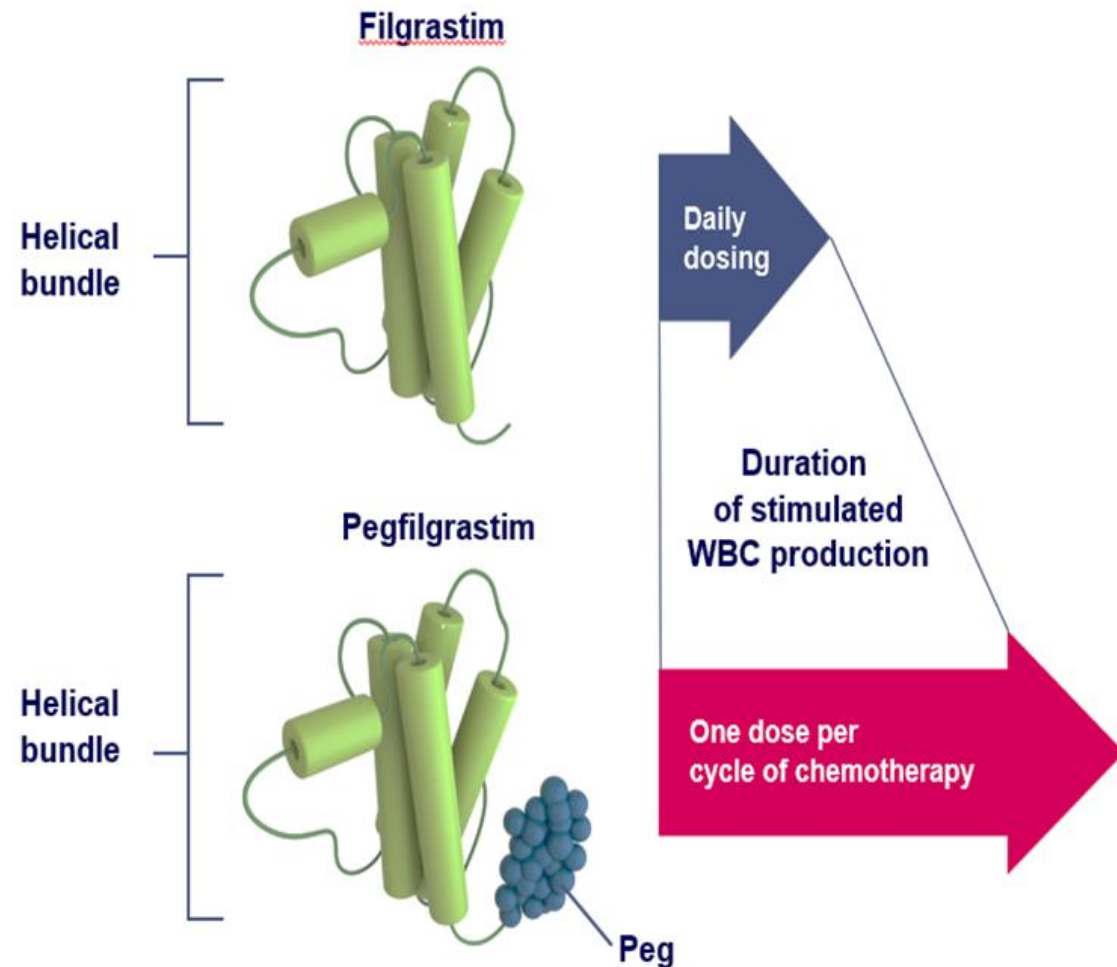
# Pegfilgrastim sau filgrastim in managementul profilaxiei neutropeniei febrile?





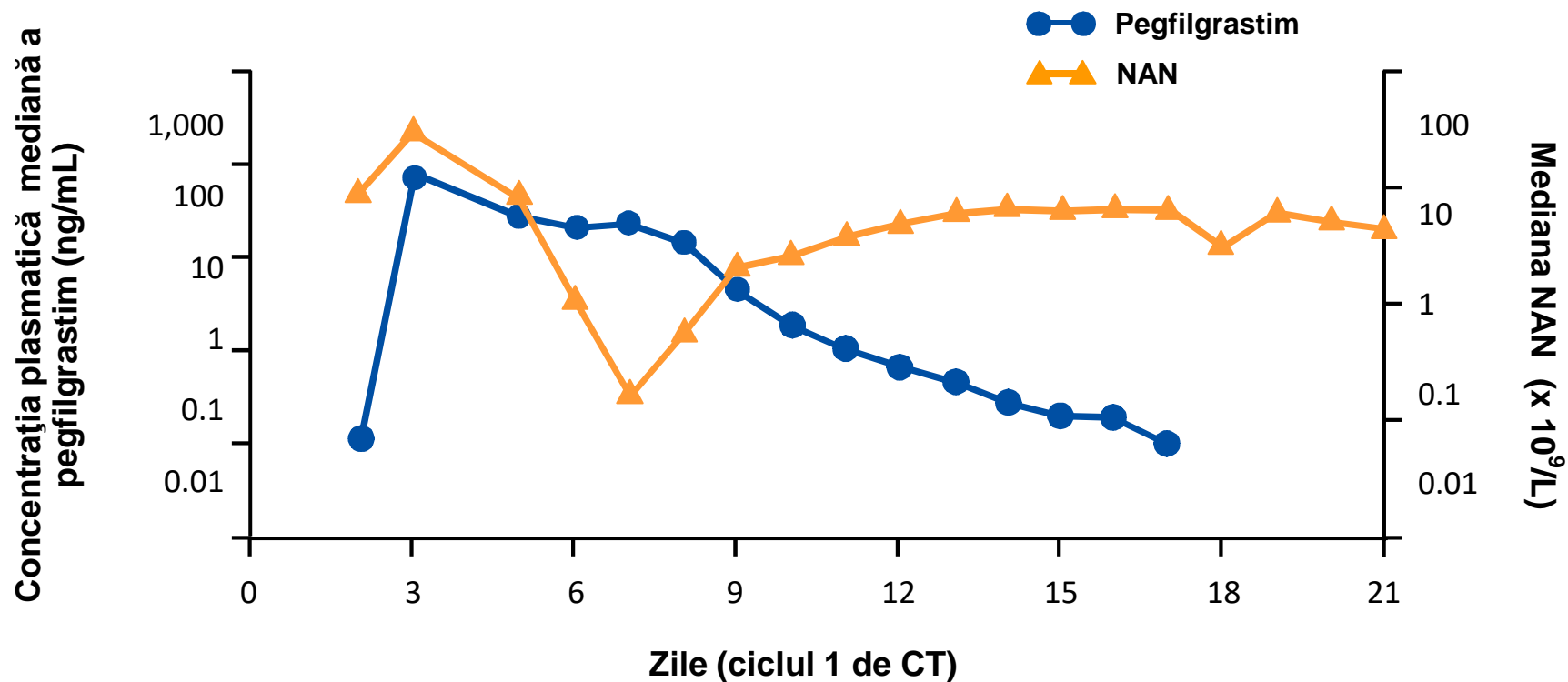
# G-CSF: filgrastim (durată scurtă de acțiune) și pegfilgrastim (durată lungă de acțiune)

Eliminarea Pegfilgrastim este **auto-reglată**, diferit față de filgrastim



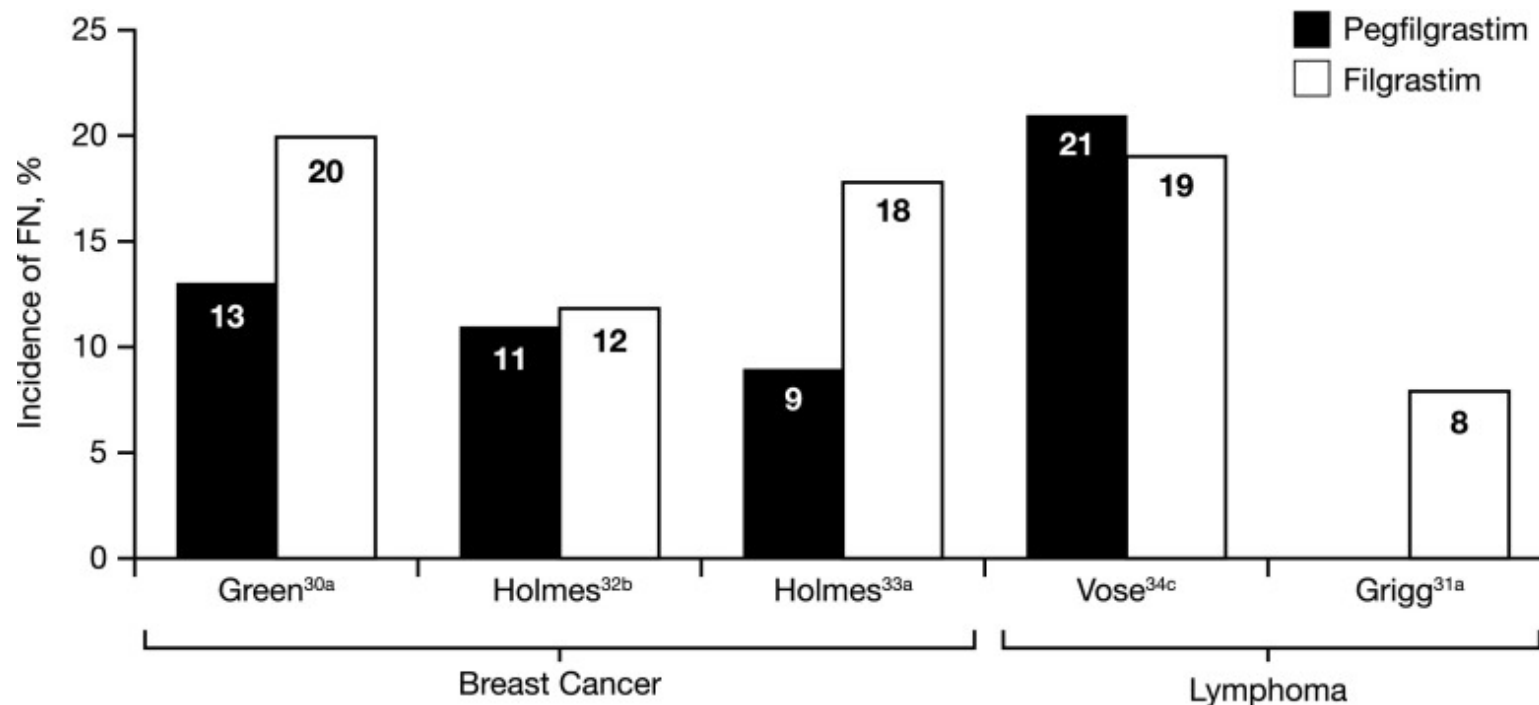
- Pegfilgrastim este un conjugat covalent al G-CSF uman recombinant cu **molecula de polietilenglicol (PEG)**
- Pegfilgrastim și filgrastim au **moduri de acțiune identice**, determinând o creștere a numărului de neutrofile din sângele periferic
- **Pegfilgrastim** rămâne în organism mai mult timp, astfel încât **se poate administra mai rar** decât în cazul celorlalte tipuri de G-CSF

# O doză: cinetica mediată de neutrofile a Pegfilgrastim permite administrarea o dată per ciclu de chimioterapie



# Pegfilgrastim și filgrastim: pegfilgrastim asigură protecție semnificativă, reducând temerile privind NF

În studiile clinice, pegfilgrastim a redus semnificativ incidența NF comparativ cu filgrastim (RR 0,64, IC 95%; P = 0,033)

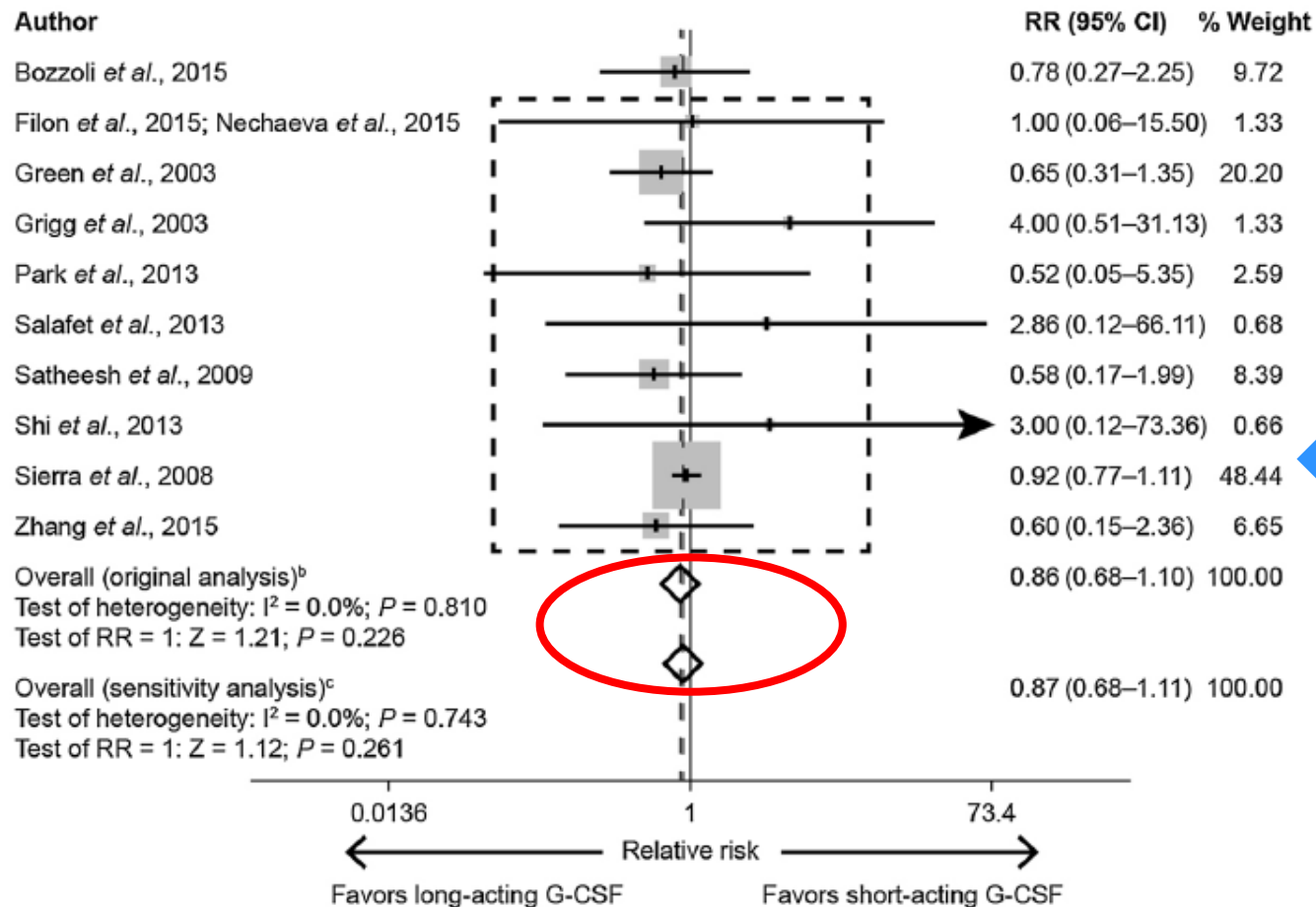


Pooled RR (95% CI) for FN\* (pegfilgrastim vs filgrastim): **0.64** (0.43–0.97); P = 0.033<sup>38</sup>

- **Pegfilgrastim este cu 61% mai eficient în reducerea riscului de NF versus filgrastim administrat 6 zile**
- **Pegfilgrastim este cu 42% mai eficient în reducerea riscului de NF versus filgrastim administrat 11 zile**
- **Profilaxia primară cu Pegfilgrastim de la primul ciclu reduce cu 88% probabilitatea de apariție a unui episod de NF**

# Alegerea factorului de creștere – doză zilnică de filgrastim sau doză unică (pe ciclu) de pegfilgrastim?

## Incidența NF în RCT

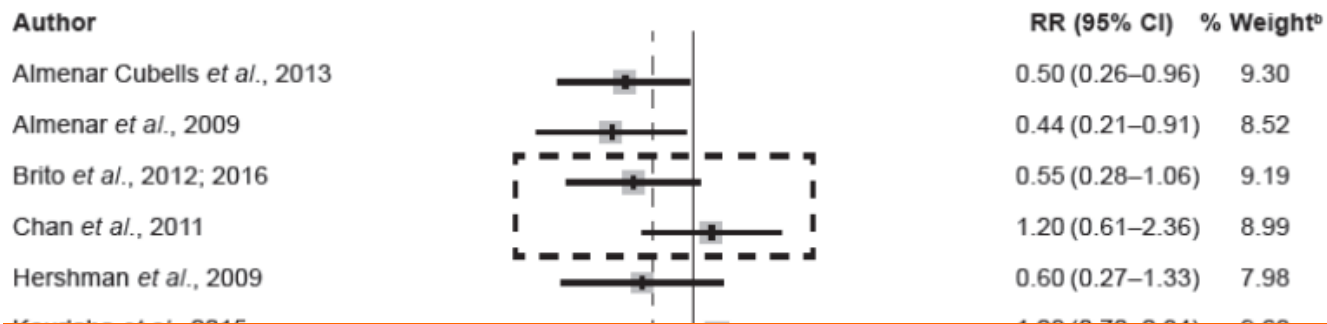


- 36 de studii incluse în meta-analiză: 12 RCTs și 24 non-RCTs

În RCTs nu a existat o diferență semnificativă în riscul de NF între pegG- CSF și G-CSF

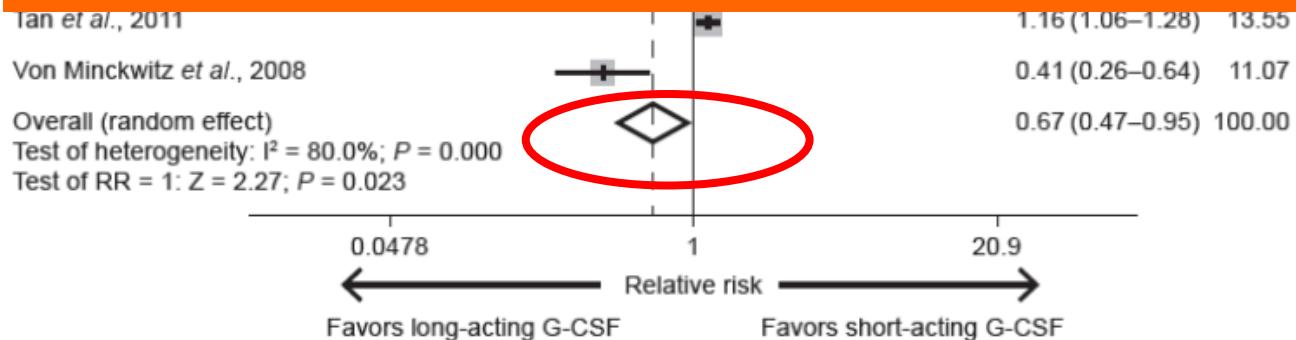
# Alegerea factorului de creștere – doză zilnică de filgrastim sau doză unică (pe ciclu) de pegfilgrastim?

## Incidența NF în non-RCT



- 36 de studii incluse în meta-analiză: 12 RCTs și 24 non-RCTs

**Eficacitatea mai mare a pegG-CSF în non-RCTs, este rezultatul subdozării G-CSF în practica clinică**

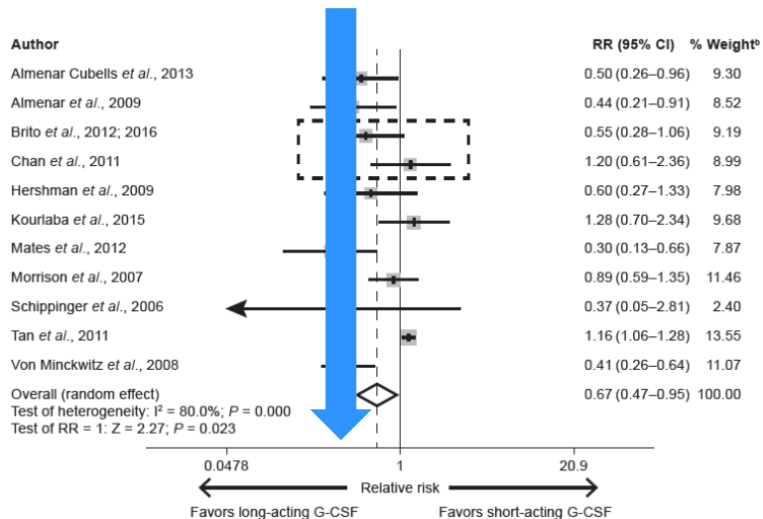


cu G-CSF

# Concluzii ale meta-analizei studiilor non-randomizate

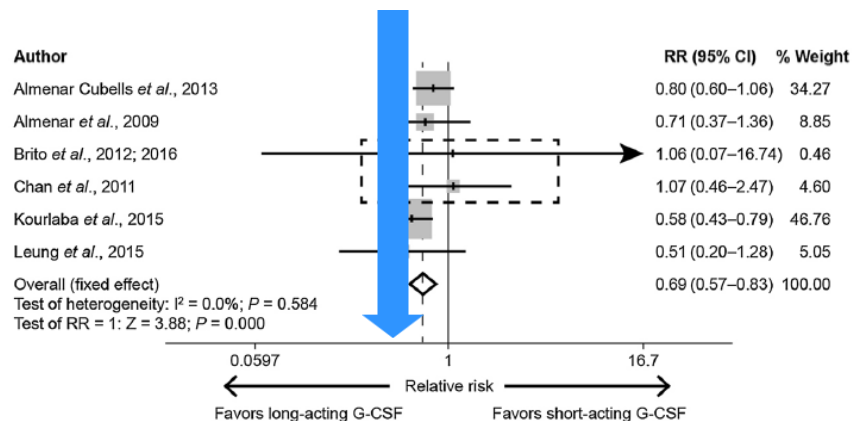
**RWE arată o “diferență semnificativă clinic” între pegG-CSF și C-CSF**

## Incidența neutropeniei febrile<sup>2</sup>



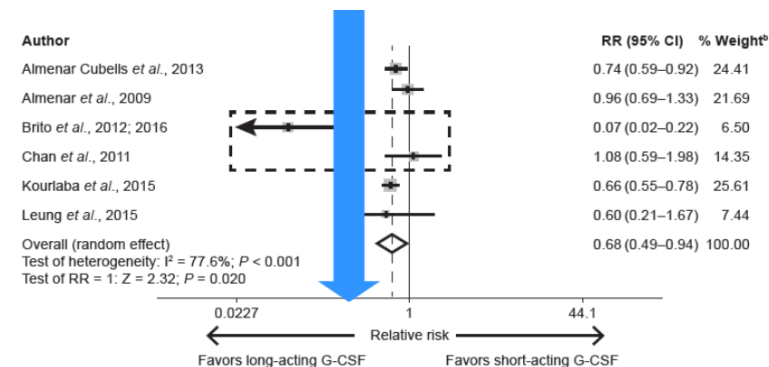
îmbunătățite cu  
pegfilgrastim

## Reduceri ale dozei<sup>1</sup>



îmbunătățite cu  
pegfilgrastim

## Întârzieri ale dozei<sup>2</sup>



îmbunătățite cu  
pegfilgrastim

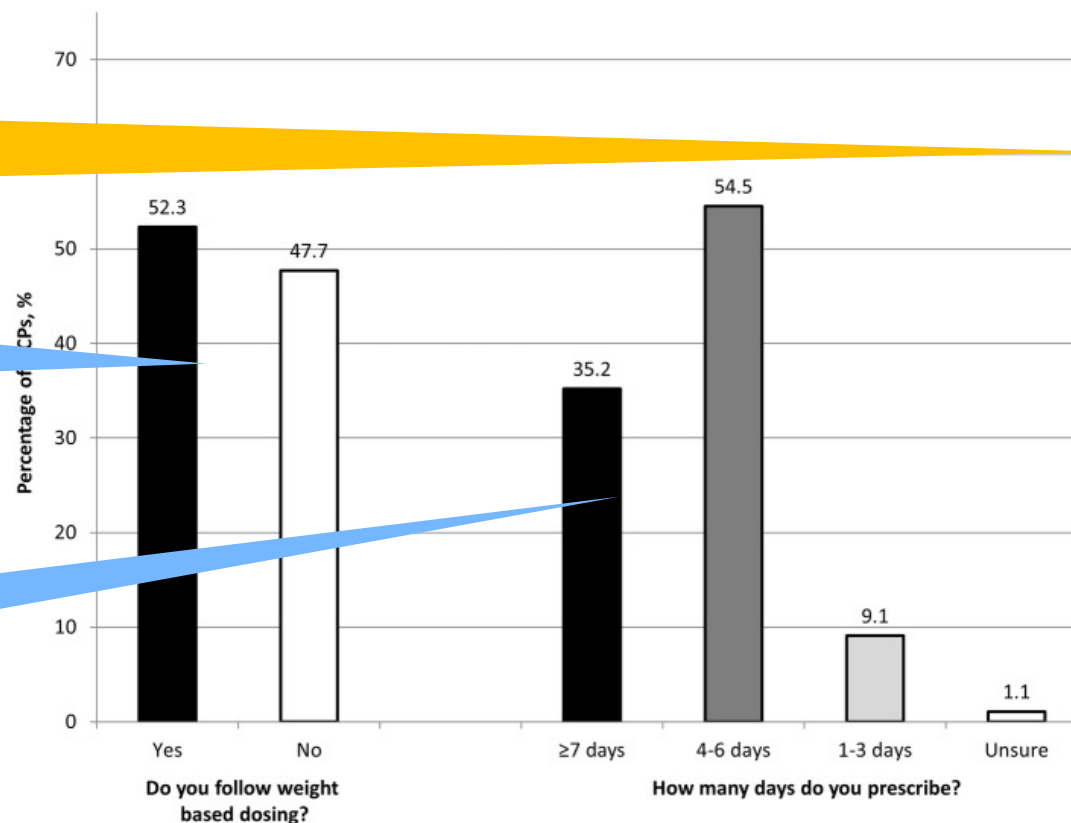
# Explicația probabilă – rezultate mai slabe cu filgrastim vs pegfilgrastim

- Subdozarea filgrastimului comparativ cu indicația ghidurilor este des întâlnită și este asociată cu rezultate mai slabe

**Majoritatea prescriptorilor au utilizat doze off-label (în afara indicației)**

**Doar jumătate au utilizat dozarea în funcție de greutate a G-CSF**

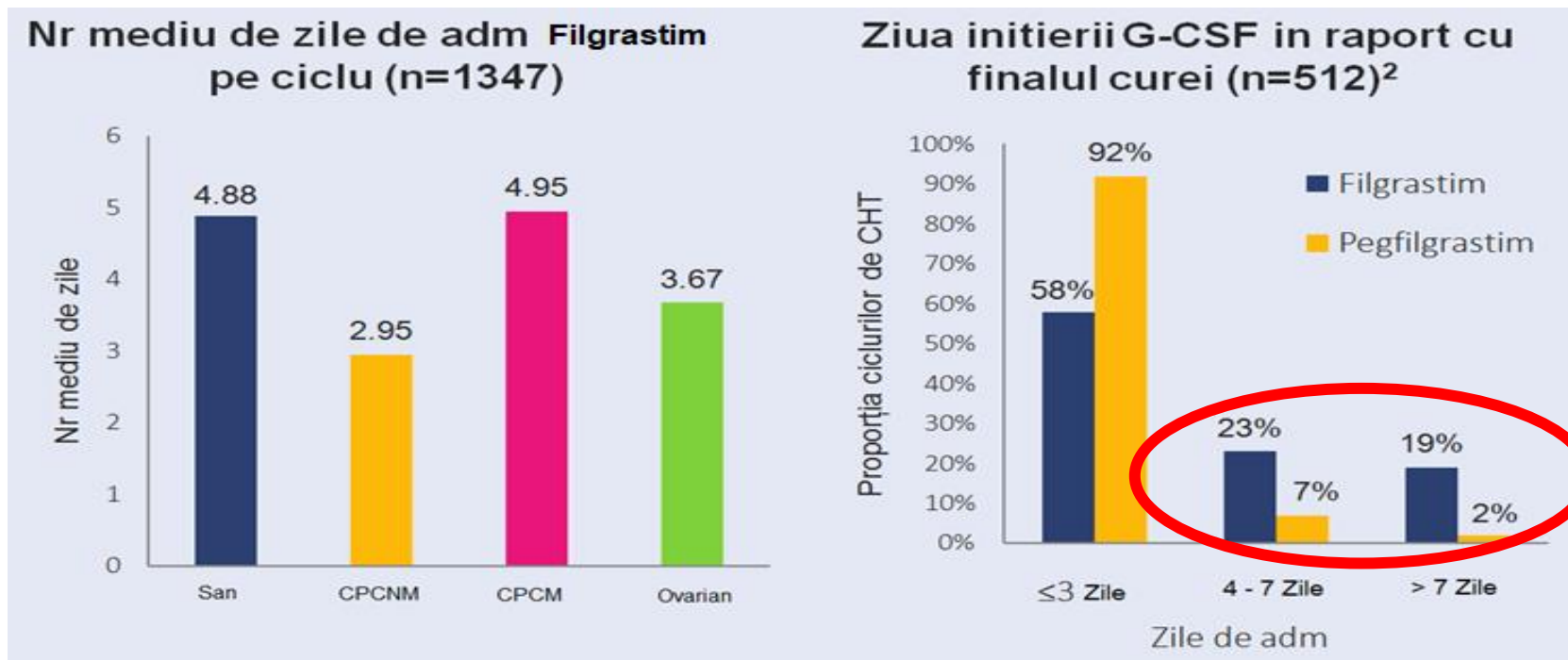
**Doar o treime au precris >7 zile de filgrastim per pacient/per cura**



# Filgrastim este frecvent subdozat și administrat incorect în practica curentă



Număr redus de zile de administrare



CPFNM: Cancer Pulmonar fara Celule Mici; CPCM: Cancer Pulmonar cu Celule Mici

Studiul observațional realizat în 11 țări europene, 5 centre canadiene și 10 centre australiene, a evaluat administrarea filgrastim în practica clinică de rutină

Studiul italian observațional, multicentric, prospectiv, a investigat utilizarea filgrastimului în practica clinică în cazul pacienților cu tumori solide

Întârzieri în administrare



# Pegfilgrastim și filgrastim: cum alegem în practica curentă?

- Scrisoare de recomandare a experților:
  - “În practica clinică, durata tratamentului cu filgrastim este în general mai scurtă de 11 zile și frecvent sub 7 zile”
  - “O durată mai scurtă a tratamentului cu filgrastim este asociată cu un rezultat mai slab față de administrarea a 11 zile cu filgrastim sau față de administrarea pegfilgrastim”



Pegfilgrastim



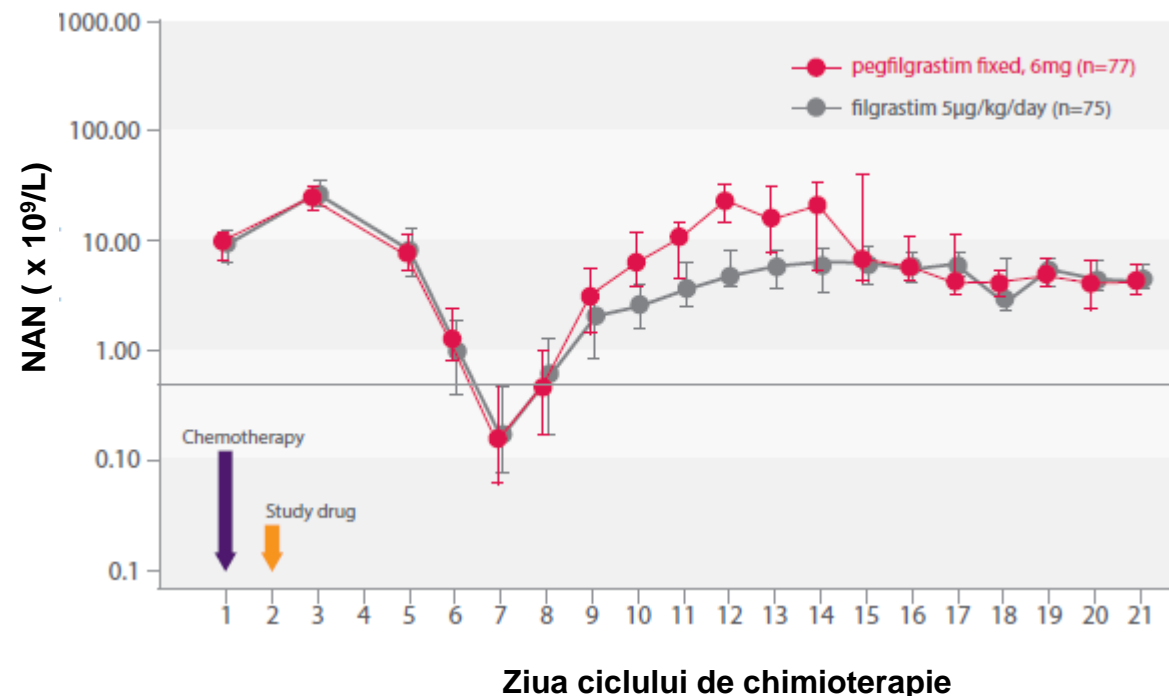
Filgrastim



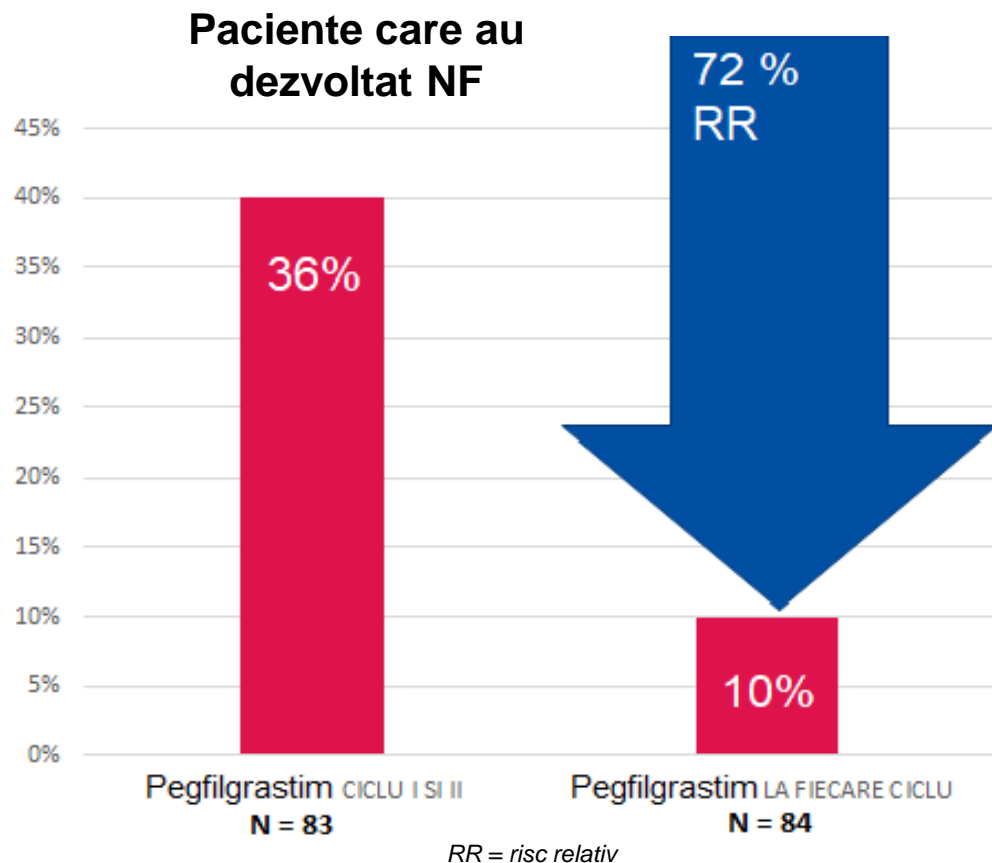
# Pegfilgrastim și filgrastim: recomandare 2017 din partea experților

- Pegfilgrastim și filgrastim administrat 11 zile au eficacitate și siguranță similare, iar pegfilgrastim este preferat față de filgrastim administrat <11 zile (pegfilgrastim poate fi preferat și administrării de filgrastim ≥ 11 zile, pe considerente de aderență și conveniență)
- Pegfilgrastim nu este adecvat în regimurile chimioterapice săptămânale
- În regimurile chimioterapice *split-dose*, pegfilgrastim este recomandat 24 h după ultima doză de chimioterapie
- Pe parcursul chimioterapiei paliative, aderența pacientului la tratament și conveniența pot fi în favoarea administrării de pegfilgrastim

Număr absolut de neutrofile (NAN): 1 x pegfilgrastim vs 11 x filgrastim



# De ce să tratăm pacienții cu risc de neutropenie febrilă (NF) de prima intenție și la fiecare ciclu cu PELGRAZ Injector?



- **Studiu open label**, randomizat, de fază 3, non-inferioritate
- Paciente cu cancer de sân, cu risc de NF au fost randomizate într-un braț care a primit Pegfilgrastim la **toate ciclurile de chimioterapie** (n = 84) și un braț care a primit Pegfilgrastim **numai la ciclurile 1 și 2** (n = 83)
- O doză fixă de 6 mg de Pegfilgrastim a fost administrată la 24-30 de ore după administrarea chimioterapiei
- **Obiectiv primar:** procentul de paciente care au dezvoltat NF
- **Rezultate:** din 84 de paciente randomizate pe brațul cu Pegfilgrastim pe parcursul tuturor ciclurilor de chimioterapie, 8 (10%) paciente au prezentat un episod de NF, iar dintre cele 83 de paciente care au primit Pegfilgrastim doar în primele două cicluri, 30 (36%) paciente au avut un episod de NF

**Concluzii:** La pacientele cu cancer mamar precoce, cu risc ridicat de NF, **utilizarea continuă a profilaxiei primare** cu G-CSF în timpul tuturor ciclurilor de chimioterapie are relevanță clinică.

# Pelgraz ajută la reducerea numărului de spitalizări asociate NF

- Studiu de faza 3, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, la paciente cu cancer de sân [Pegfilgrastim, n = 463 sau placebo, n = 465], care au efectuat chimioterapie cu Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, Q3W până la 4 cicluri
- **Obiectivul primar:**
  - procentul de paciente care au dezvoltat NF – Pegfilgrastim 1% față de placebo 17%,  $P < 0,001$

**Table 2.** Incidence of Febrile Neutropenia Reported on Study for All Cycles

Febrile Neutropenia	Placebo (n = 465)	Pegfilgrastim (n = 463)
Patients with febrile neutropenia		
Yes		
No.	78	6
%	17	1
No		
No.	386	456
%	83	99
Difference between groups*		
Difference between percentages	-15.5	
95% confidence limits	-19.0, -11.9	
Odds ratio	15.02	
95% CI	6.51 to 34.60	

\*Differences were calculated by subtracting the percentage of febrile neutropenia in the placebo group from the percentage in the pegfilgrastim group.

# Pelgraz ajută la reducerea numărului de spitalizări asociate NF

- **Obiectivele secundare** au fost:
  - incidența spitalizărilor asociate cu **NF** pentru pacientele tratate cu Pegfilgrastim, comparativ cu pacientele tratate cu placebo – 1% față de 14%, și
  - folosirea terapiei anti-infecțioase, IV, asociată NF – 2% față de 10%, precum și administrarea dozei de CHT la timp

Table 3. Incidence of Hospitalizations Associated With a Clinical

Table 4. Incidence of Intravenous Anti-Infective Use Associated With a

**În concluzie utilizarea post CHT a PEGFILGRASTIM ca profilaxie primară a redus incidența spitalizărilor legate de NF, atunci când este utilizat la timp și la fiecare ciclu**

No	401	457
No.		
%	86	99
Difference between groups*		
Difference between percentages	-12.5	
95% confidence limits	-15.8, -9.17	
Odds ratio	11.99	
95% CI	5.17 to 27.78	
*Differences were calculated by subtracting the percentage of febrile neutropenia in the placebo group from the percentage in the pegfilgrastim group.		

No	417	456
No.		
%	90	98
Difference between groups*		
Difference between percentages	-8.81	
95% confidence limits	-11.8, -5.83	
Odds ratio	7.47	
95% CI	3.35 to 16.67	
*Differences were calculated by subtracting the percentage of febrile neutropenia in the placebo group from the percentage in the pegfilgrastim group.		

## REVIEW

### Neutropenia

- Prophylactic antibiotics may be used to reduce the risk of infections if patients become neutropenic.
- Expand antibiotic prophylaxis to mitigate potential delays in emergency visits for patients who develop fever (ESMO).
- Use of steroids to be reduced, if possible (ESMO).
- Use long-acting treatments, e.g. pegfilgrastim.
- Patients with solid tumours not treated for cure should ideally receive regimens unlikely to induce FN and only receive regimens with a greater risk of neutropenia if there is substantial supporting evidence (ESMO).
- Expand use of prophylactic G-CSF to include patients receiving chemotherapy with an intermediate risk of FN (>10%).
- Extend the use of G-CSF to all patients, not just those with risk factor complications, if patients not previously on G-CSF develop FN (NCCN).
- Outpatient administration of G-CSF is recommended for lower-risk patients (ESMO).
- Self-administration is recommended to reduce the frequency of outpatient visits, or alternatively, use long-acting agents in patients with solid tumours.
- Assess potential for neutropenic status in febrile patients using telemedicine or telephone calls to determine whether an assessment in the clinical or ED is required (ASCO).
- In patients with known neutropenic fever, follow standard guidelines for care of neutropenic patients, regardless of COVID-19 status.
- Rapid COVID-19 testing is required to determine the suitable level of PPE and location for continued care. In the absence of rapid testing, the patient should be managed under the presumption of COVID-19 infection.
- Consider expanding the indication for G-CSF after chemotherapy to reduce the risk of FN (ESMO)
- The benefits of treatment with G-CSF outweigh the theoretical risk that G-CSF may cause further harm in patients with active COVID-19.

# Concluzii

---

- Evenimentele neutropenice sunt **o complicație gravă a chimioterapiei**, rezultând o morbiditate și mortalitate semnificativă
- S-a demonstrat că administrarea G-CSF îmbunătățește rezultatele tratamentului cu CHT permitând **menținerea Intensității Relative a Dozei**
- Filgrastim este **frecvent subdozat** în practica curentă
- Pegfilgrastim este **opțiunea cea mai bună pentru profilaxia primară a NF** prin eficacitate dovedită și îmbunătățirea complianței și a aderenței la tratament a pacienților

pelgraz<sup>®</sup>  
pegfilgrastim

accord

## Aderență

O singură doză pe ciclu de tratament pentru menținerea regimului de chimioterapie planificat<sup>3,5</sup>

## Încredere

Injector ușor de utilizat, cu un design care oferă manevrabilitate și permite administrarea în ritmul potrivit fiecărui pacient<sup>2,4</sup>

## Confort

O doză pentru recuperarea NAN, autoadministrabilă acasă<sup>2</sup>

1. [www.anm.ro/nomenclator/medicamente](http://www.anm.ro/nomenclator/medicamente), accesat la data de 23 septembrie 2020; 2. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Pelgraz<sup>®</sup> injector preumplut; 3. 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. Supportive Care Cancer. 2015; 23(7): 2045–2051; 4. Ferris LK, Ott E, Jiang J et al. (2019) Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. Journal of Dermatological Treatment. DOI: 10.1080/09546634.2019.1587145; 5. Barni S, Lorusso V, Giordano M, et al. A prospective observational study to evaluate G-CSF usage in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy in Italian clinical oncology practice. Med Oncol. 2014;31(1):797.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PR. Data primei autorizări: 21 septembrie 2018.

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

NAN= nr absolut de neutrofile