

## Эффективность липэгфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией

Подготовлено по заказу компании ООО «Тева», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35.

Г.Д. Петрова, Т.З. Чернявская, Н.В. Горбунова, В.Н. Кострыкина, В.А. Доронин, К.Н. Мелкова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Галина Дмитриевна Петрова galina\_petrova@bk.ru

Развитие дозолimitирующей токсичности, в том числе миелотоксичности, может накладывать значительные ограничения на проведение цитостатической терапии злокачественных новообразований. Нейтропения, как наиболее частое и опасное проявление миелотоксического воздействия, ассоциирована с высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений. Это может изменить запланированную интенсивность терапии, а также значительно увеличивает затраты на диагностику и лечение. С изобретением рекомбинантных форм человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора терапия иатрогенной нейтропении претерпела значительные изменения. Применение Г-КСФ (филграстим, ленограстим, пэгфилграстим) позволяет снизить частоту ФН у больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию. До последнего времени единственным оригинальным препаратом Г-КСФ пролонгированного действия был пэгфилграстим. Препарат липэгфилграстим (Лонквекс, Тева) является новым гликопэгилированным Г-КСФ пролонгированного действия, который продемонстрировал высокую эффективность и был одобрен экспертами European Medicines Agency для профилактики ФН у больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию. В обзоре приведены характеристики химической структуры, фармакокинетики, данные по безопасности и эффективности липэгфилграстима.

**Ключевые слова:** химиотерапия, миелотоксичность, нейтропения, фебрильная нейтропения, профилактика, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим, Лонквекс

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-38-43

### Lipegfilgrastim in patients with chemotherapy-induced neutropenia

G. D. Petrova, T. Z. Chernyavskaya, N. V. Gorbunova, V. N. Kostrykina, V. A. Doronin, K. N. Melkova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The development of dose-limiting toxicities, including myelotoxicity, can significantly limit cytostatic therapy of malignant tumors. Neutropenia associated with high risk of febrile neutropenia (FN) and infectious complications that may interfere with therapy intensity and significantly increases the cost of diagnosis and treatment. With the development of recombinant forms of human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, therapy of iatrogenic neutropenia has undergone significant changes. The use of G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) reduces FN incidence in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Until recently, the only original preparation of G-CSF with prolonged action was pegfilgrastim. Lipegfilgrastim (Lonquex, Teva) is a new highly effective long-acting pegylated G-CSF, which has been approved by European Medicines Agency experts for FN prevention in patients receiving chemotherapy. This review summarizes the characteristics of chemical structure, pharmacokinetics, safety and efficacy of lippegfilgrastim.

**Key words:** chemotherapy, myelotoxicity, neutropenia, febrile neutropenia, prevention, granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim, pegfilgrastim, lippegfilgrastim, Lonquex

#### Введение

Развитие нейтропении — основное проявление дозолimitирующей токсичности для многих групп цитостатиков. Большинство химиопрепаратов действуют циклоспецифически и оказывают максимальный повреждающий эффект на быстроделющиеся клетки. Наряду с опухолевыми к ним относятся клетки эпителия желудочно-кишечного тракта, клетки волосяных фолликулов, предшественники гемопоэза и некоторые другие клетки тканей с высокой регенеративной активностью. Цитостатическое повреждение кроветвор-

ных клеток костного мозга приводит к снижению количества лейкоцитов и нейтрофилов. Группа экспертов NCI (National Cancer Institute) выделяет 5 степеней нейтропении (NCI CTC (Common Toxicity Criteria)): I степень —  $(2,0-1,5) \times 10^9$  клеток/л; II —  $(1,5-1,0) \times 10^9$  клеток/л; III —  $(1,0-0,5) \times 10^9$  клеток/л; IV —  $0,5 \times 10^9$  клеток/л и менее; V степень — смерть. Как наиболее неблагоприятное проявление миелотоксичности химиотерапии (ХТ), нейтропения ассоциирована с повышенным риском развития фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений. ФН называ-

ют однократное повышение температуры тела  $\geq 38,3$  °C или  $\geq 38,0$  °C в течение  $> 1$  ч при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН)  $< 500$  клеток/мкл. Развитие ФН, как правило, требует госпитализации, проведения диагностики и назначения антибактериальных препаратов, тем самым значительно увеличивая стоимость лечения и ухудшая качество жизни больного. Попытка предотвращения миелотоксического действия ХТ за счет снижения расчетных доз препаратов или увеличения интервалов между курсами может оказать существенное негативное влияние на отдаленные результаты лечения [1–4].

Для борьбы с миелотоксическим действием цитостатиков и развитием нейтропении сегодня широко используются миелоцитокины, или миелоидные факторы роста. Миелоцитокины представляют собой класс биологических агентов, которые стимулируют гемопоэз, вызывая пролиферацию зрелых клеток миелоидного ростка кроветворения. Изобретение и внедрение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в широкую клиническую практику принципиально изменило подходы к ведению нейтропении. Клиническое применение нашли следующие миелоцитокины: Г-КСФ – филграстим, ленограстим и пэгфилграстим; ГМ-КСФ – молграмостим и сарграмостим. Г-КСФ является относительно специфическим стимулятором роста и дифференцировки коммитированных предшественников нейтрофилов, предупреждает апоптоз и усиливает функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, противомикробную активность), перемещает зрелые нейтрофилы из костного мозга в сосудистое русло. У больных злокачественными новообразованиями немиелоидной природы, которые получают миелосупрессивную ХТ, ассоциированную с высоким риском развития ФН, Г-КСФ в основном применяются для снижения частоты развития этого осложнения. Использование для этих целей ГМ-КСФ сопровождается более частым развитием побочных эффектов, что значительно ограничивает их широкое применение [2].

Филграстим представляет собой негликозилированный рекомбинантный человеческий Г-КСФ с дополнительным остатком метионина. Это высокоочищенный белок, состоящий из 175 аминокислот, который регулирует продукцию нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Результаты уже первых клинических исследований филграстима у больных злокачественными новообразованиями послужили предпосылкой к одобрению FDA (Food and Drug Administration) препарата Нейпоген (филграстим) в целом ряде клинических ситуаций. Однако, несмотря на неоспоримую эффективность филграстима, необходимость ежедневного проведения инъекций может приводить к снижению качества жизни больного, приверженности пациента лечению, а также общей эффективности терапии. Успешное применение филграстима при

нейтропении стимулировало интенсивные разработки вариантов преодоления недостатков Г-КСФ, в том числе короткой продолжительности действия и высокой стоимости.

Изучение в клинике пролонгированной формы филграстима – пэгфилграстима (Неуластим®), продемонстрировало сопоставимые с филграстимом эффективность и профиль безопасности при существенном сокращении числа инъекций на цикл ХТ, что привело к широкому применению пэгилированной формы Г-КСФ во всем мире. Технология пэгилирования, использованная при создании пэгфилграстима, представляет собой ковалентное присоединение молекулы полиэтиленгликоля (ПЭГ) весом 20 кДа к N-аминокислотному остатку филграстима. Концентрация пэгфилграстима регулируется нейтрофилами и позволяет применять всего 1 дозу препарата на каждый цикл ХТ. В ходе рандомизированных исследований было показано значимое сокращение частоты ФН, госпитализаций и внутривенного введения противомикробных препаратов в сравнении с соответствующими показателями в группе плацебо при применении пэгфилграстима с 1-го цикла ХТ [5]. Сопоставимая продолжительность тяжелой нейтропении при ежедневном применении филграстима или однократной инъекции пэгфилграстима была показана в ходе другого рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования III фазы. То есть одна подкожная инъекция пэгфилграстима в фиксированной дозе 6 мг так же эффективно восстанавливает АЧН после максимального снижения, как ежедневные инъекции филграстима [6–8].

Создание усовершенствованной формы Г-КСФ, использование которой устраняет необходимость в ежедневном выполнении инъекций, все же не преодолело основной проблемы, а именно высокой стоимости миелоцитокинов. Одним из весьма успешных способов решения этой задачи стала разработка дифференцированного подхода к назначению миелоидных факторов роста. Целью такого подхода является более целенаправленное назначение миелоцитокинов в группе больных высокого риска развития ФН. Согласно рекомендациям NCCN, ASCO, EORTC и ESMO, использование колониестимулирующих факторов (КСФ) предусмотрено для первичной и вторичной профилактики ФН, мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и в ряде особых клинических ситуаций. Рутинное использование КСФ для лечения фебрильной и афебрильной нейтропении не рекомендуется. В большинстве руководств, созданных экспертами международных сообществ, профилактическое назначение КСФ рекомендовано для больных, у которых проводимая ХТ ассоциирована с высоким риском развития ФН ( $\geq 20$  %). В случае промежуточного риска развития ФН (10–20 %) назначение КСФ должно быть выполнено с учетом индивидуальных факторов. Риск развития нейтропении или ФН у пациента зависит от характеристик

большого и наличия сопутствующей патологии, а также особенностей заболевания и связанного с ним лечения. Назначение КСФ не предусмотрено, если риск развития ФН не превышает 10 % [9–13].

В целях сокращения стоимости лечения сегодня ведутся интенсивные разработки как в области создания биоаналогов филграстима и пэгфилграстима, так и новых молекул КСФ. Среди разрабатываемых сегодня стратегий наиболее перспективными являются структурные модификации молекулы для увеличения времени полувыведения (гликозилирование, двумерная конфигурация молекул, современное пэгилирование и др.), технологии активации рецептора Г-КСФ и сигнальных путей, разработка малых молекул в пероральной форме, новых мишеней для стимуляции гранулоцитопоза и др. [14]. Многие биоаналоги филграстима получили сегодня одобрение FDA и EMA (European Medicines Agency) и достигли полок аптек. Липэгфилграстим (Лонквекс, Тева) является сегодня новым гликопэгилированным Г-КСФ пролонгированного действия, который продемонстрировал высокую эффективность и был одобрен к применению экспертами EMA [15–17].

#### Липэгфилграстим

Препарат Лонквекс стал продуктом разработки новой технологической платформы и совершенствования процесса пэгилирования молекулы Г-КСФ. Современная технология гликопэгилирования подразумевает ковалентную конъюгацию молекулы ПЭГ с помощью углеводного линкера, состоящего из глицина, N-ацетилнейраминовой кислоты и N-ацетилгалактозамина, к локусу O-гликозилирования остатка третионина (Thr134) рекомбинантного человеческого Г-КСФ. Таким образом, основное различие технологий гликопэгилирования и пэгилирования составляет опосредованный селективный характер присоединения молекулы ПЭГ к филграстиму через полисахаридный комплекс против непосредственной конъюгации ПЭГ к Г-КСФ [18]. Как и у пэгфилграстима, концентрация липэгфилграстима регулируется нейтрофилами и позволяет применять всего 1 дозу препарата на каждый цикл ХТ. Удаление липэгфилграстима осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов. Сопоставимое связывание липэгфилграстима с рецептором Г-КСФ было показано в ходе одного из доклини-

ческих исследований [19]. В период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации препарата, обеспечивающие его терапевтическое воздействие; по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает. После однократной подкожной инъекции различных доз липэгфилграстима у здоровых добровольцев максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 10–30 ч, при этом время полувыведения препарата в среднем составляет 32–49 ч.

В некоторых сообщениях была показана возможность образования анти-ПЭГ-антител, вызванного применением технологии пэгилирования [20, 21]. В ходе проведенного исследования наличие клинически значимой иммуногенности соединения было опровергнуто. Так, при наблюдении за 579 пациентами и здоровыми добровольцами, у которых был применен липэгфилграстим, исследователи не зафиксировали образование нейтрализующих препарат антител [16]. При этом применение препарата Лонквекс было ассоциировано с хорошей переносимостью, контролируемым профилем безопасности и спектром нежелательных явлений (НЯ) [22]. Полученные результаты послужили логичной предпосылкой к изучению эффективности липэгфилграстима в клинике.

Эффективность липэгфилграстима изучалась в ходе нескольких рандомизированных исследований II и III фазы (табл. 1). В процессе исследований проводился анализ следующих показателей: частота развития ФН, частота и продолжительность тяжелой нейтропении, время до восстановления АЧН, спектр НЯ, в том числе частота развития НЯ со стороны костно-мышечной системы.

В ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования II фазы была определена оптимальная однократная фиксированная доза липэгфилграстима 6 мг, которая обеспечивает сопоставимую с пэгфилграстимом эффективность при профилактике нейтропении после миелосупрессивной ХТ у больных раком молочной железы (РМЖ). Исследование проводилось у 208 пациентов, не получавших ранее ХТ. Больные были рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе назначался липэгфилграстим в дозе 3; 4,5 или 6 мг, во 2-й — пэгфилграстим в стандартной дозе 6 мг. Пролонгированный Г-КСФ вводили подкожно на 2-й день

Таблица 1. Исследования клинической эффективности препарата Лонквекс

Источник	Фаза	Диагноз	Доза препарата Лонквекс	Препарат сравнения	Продолжительность терапии	Число пациентов
A. Buchner и соавт. [23]	II	РМЖ	3; 4,5 или 6 мг	Неуластим 6 мг	12 нед	208
I. Bondarenko и соавт. [24]	III	РМЖ	6 мг	Неуластим 6 мг	12 нед	202
C. Volovat и соавт. [25]	III	Немелкоклеточный рак легкого	6 мг	Плацебо	12 нед	373

после окончания каждого курса ХТ (доксорубин/доцетаксел в 1-й день с интервалом 3 нед на протяжении 4 циклов). Основным оцениваемым параметром была продолжительность тяжелой нейтропении в 1-м цикле ( $АЧН < 500$  клеток/мкл). При анализе результатов в обеих группах полученные показатели были сопоставимы. Так, средняя продолжительность тяжелой нейтропении в 1-м цикле ХТ в группе липэгфилграсима составила 0,76 дня и значимо не отличалась от соответствующих значений этого показателя в группе сравнения. Вместе с тем после 2–4 циклов ХТ средняя продолжительность тяжелой нейтропении была существенно меньше в группе липэгфилграсима. Так, у больных, получающих липэгфилграсим и пэгфилграсим, продолжительность тяжелой нейтропении после 2-го цикла ХТ составила 0,18 и 0,41 дня соответственно ( $p \leq 0,05$ ). После 3-го цикла ХТ соответствующие показатели составили 0,12 и 0,35 дня ( $p \leq 0,05$ ). Наиболее существенное различие продолжительности тяжелой нейтропении было отмечено после 4-го цикла ХТ: 0,12 и 0,48 дня соответственно ( $p \leq 0,01$ ). Профиль безопасности и переносимости в изучаемых группах также существенно не различался [23].

Аналогичный экспериментальный подход был использован и в ходе двойного слепого рандомизированного исследования III фазы по сравнению эффективности и безопасности липэгфилграсима и пэгфилграсима после ХТ в составе доксорубин/доцетаксел в группе больных РМЖ, ранее не получавших ХТ. Исследование статистически было спланировано так, чтобы подтвердить гипотезу о сопоставимом эффекте липэгфилграсима в сравнении с пэгфилграсимом. Включенные в исследование больные были рандомизированы в 2 группы для получения 1 подкожной инъекции липэгфилграсима 6 мг ( $n = 101$ ) или пэгфилграсима 6 мг ( $n = 101$ ) на 2-й день каждого 21-дневного цикла ХТ. Основным оцениваемым критерием эффективности была длительность тяжелой нейтропении во время 1-го цикла ХТ. При сравнительном анализе полученных результатов средняя продолжительность тяжелой нейтропении после каждого цикла ХТ, частота развития тяжелой нейтропении, а также ФН значимо не различались. Вместе с тем авторы отметили более быстрое восстановление  $АЧН > 2,0 \times 10^9$  клеток/л у больных, получивших липэгфилграсим, по сравнению с группой пациентов, у которых был использован пэгфилграсим (7 и 8 дней соответственно;  $p = 0,0026$ ). При анализе спектра НЯ, связанных с применением миелосупрессивных, в том числе со стороны костно-мышечной системы, частота и интенсивность их проявления в анализируемых группах также существенно не различались. Частота развития НЯ со стороны костно-мышечной системы у пациентов, получающих пэг- и липэгфилграсим, составила 16,8 и 23,8 % соответственно ( $p > 0,05$ ). При более подробном анализе частота развития болей в костях, миалгии и артралгии была сопоставима в анализируемых группах. На основании полученных

результатов авторы делают вывод о не меньшей эффективности липэгфилграсима по сравнению с пэгфилграсимом у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ [24].

Частота возникновения ФН после проведения 1-го цикла ХТ была основным оцениваемым параметром в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы. Исследование статистически было спланировано так, чтобы подтвердить гипотезу о преимуществе липэгфилграсима в сравнении с препаратом плацебо. Дизайн исследования подразумевал рандомизацию 375 больных немелкоклеточным раком легкого, которые получали ХТ в составе цисплатин/этопозид, в 2 группы: на 4-й день цикла ХТ одна группа больных получала липэгфилграсим в дозе 6 мг, другая – препарат плацебо. Учитывая использование препарата плацебо в группе контроля, больные с высоким индивидуальным риском развития ФН ( $\geq 20$  %) были исключены из исследования. Дополнительными оцениваемыми параметрами были частота развития и продолжительность тяжелой нейтропении, время до восстановления  $АЧН$ , спектр НЯ. При анализе полученных результатов преимущество липэгфилграсима над плацебо по основному оцениваемому критерию показано не было: частота развития ФН в соответствующих группах в 1-м цикле составила 2,4 и 5,6 % и значимо не различалась ( $p = 0,1$ ). Вместе с тем у больных, получивших липэгфилграсим, частота и продолжительность тяжелой нейтропении были значимо меньше, а время восстановления  $АЧН > 2000$  клеток/мкл – короче в каждом цикле, чем в группе плацебо. Так, продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получивших липэгфилграсим и плацебо после 1-го цикла ХТ, составила 0,6 и 2,3 дня соответственно ( $p < 0,0001$ ). При анализе связанных с лечением НЯ частота развития костных болей в группе больных, получающих плацебо и липэгфилграсим, составила 6,4 и 8,5 % соответственно и значимо не различалась [25].

Осложнения со стороны костно-мышечной системы, в том числе костные боли, являются наиболее частым НЯ, ассоциированным с применением Г-КСФ. Как правило, они имеют легкую или умеренную степень тяжести, преходящий характер, у большинства пациентов купируются обезболивающими средствами и не приводят к прерыванию лечения. По данным нескольких исследований по применению Г-КСФ у здоровых добровольцев при мобилизации стволовых клеток периферической крови, частота возникновения костных болей варьировала от 52 до 84 %, была преходящей и купировалась обычными анальгетиками [26]. В ходе метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ежедневное применение филграсима и однократную инъекцию пэгфилграсима у больных РМЖ, неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, частота костных болей составила 25–45 % в группе применения фил-

**Таблица 2.** Основные результаты исследований клинической эффективности Лонквекса

Результаты
Эффективным является применение липэгфилграстима в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозе 6 мг (1 шприц) через 24 ч после окончания каждого цикла цитотоксической ХТ
У больных РМЖ, получающих липэгфилграстим и пэгфилграстим после проведения ХТ, частота развития ФН сопоставима
Продолжительность тяжелой нейтропении после каждого цикла ХТ у больных, получающих липэгфилграстим и пэгфилграстим, значимо не различается. В группе пациентов, получающих липэгфилграстим, продолжительность тяжелой нейтропении значимо меньше, чем в группе плацебо
В группе больных, получающих липэгфилграстим, время до восстановления АЧН > 2000 клеток/мкл в каждом цикле значимо меньше, чем в группе пациентов, получающих пэгфилграстим или плацебо
Частота развития НЯ (в том числе со стороны костно-мышечной системы), связанных с применением липэгфилграстима и пэгфилграстима, значимо не различается

грастима и 26–50 % в группе пациентов, получивших пэгфилграстим [27]. Отсутствие единообразия трактовки определения костных болей, дизайна исследований (про- или ретроспективный анализ), а также характеристик пациентов может объяснить значительные расхождения показателей частоты костных болей по результатам различных исследований. Профиль НЯ, наблюдаемых при применении препарата Лонквекс, соответствовал таковому при применении других препаратов Г-КСФ [16]. Наиболее часто наблюдаемыми НЯ при использовании Лонквекса также были костно-мышечные боли. Сравнение частоты развития НЯ со стороны костно-мышечной системы у больных РМЖ, получивших липэгфилграстим и пэгфилграстим после миелосупрессивной ХТ, было проведено в ходе объединенного анализа результатов исследований II и III фазы. Похожий дизайн исследований, характеристика пациентов, дозы и режим введения ХТ и миелоидных факторов роста позволили значительно увеличить общее число анализируемых больных. В ходе исследования частота развития костных болей в группе липэгфилграстима ( $n = 151$ ) и пэгфилграстима ( $n = 155$ ) составила 25,2 и 21,9 % соответственно и значимо не различалась. Полученные данные сопоставимы и даже несколько лучше результатов классических между-

народных исследований. Относительным ограничением проведенного анализа является ретроспективный характер исследований, в которых костные боли не были основным оцениваемым показателем [28].

По данным клинических исследований было сформулировано заключение о сопоставимой эффективности липэгфилграстима в сравнении с пэгфилграстимом при индуцированной ХТ нейтропении у больных РМЖ и немелкоклеточным раком легкого. Основные результаты обобщены и представлены в табл. 2.

Результаты доклинических и клинических испытаний послужили достаточным основанием для регистрации препарата Лонквекс (липэгфилграстим) для его клинического использования в целях уменьшения продолжительности нейтропении и снижения частоты возникновения ФН вследствие миелосупрессивной цитотоксической ХТ по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома) [16].

### Заключение

История медицины наполнена примерами того, как новые технологии улучшают клинические результаты. Один из таких примеров – это клонирование миелоидных факторов роста и создание препаратов пролонгированного действия с последующим использованием их в клинической практике. Применение пролонгированной формы Г-КСФ позволяет достичь основных целей, поставленных при использовании Г-КСФ у больных, получающих противоопухолевую терапию: поддержание запланированной интенсивности лечения, профилактика развития ФН и инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Учитывая сопоставимую с пэгфилграстимом эффективность, приемлемую переносимость и контролируемый профиль токсичности, липэгфилграстим сегодня представляет собой разумную альтернативу существующим препаратам филграстима пролонгированного действия у больных злокачественными новообразованиями, которые получают миелосупрессивную ХТ. Проведенные исследования формируют убедительную доказательную платформу для широкого использования липэгфилграстима у больных солидными опухолями, а также стимулируют дальнейшее изучение его эффективности у больных злокачественными новообразованиями гемопоэтической и лимфоидной тканей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lyman G.H., Kuderer N.M. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003;1(1):23–35.
2. Dale D.C. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62 Suppl 1:1–15.

3. Fortner B.V., Schwartzberg L., Tauer K. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. *Support Care Cancer* 2005;13(7): 522–8.

4. Dale D.C., McCarter G.C., Crawford J. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(3): 440–54.

5. Schwartzberg L., Tijulandin S. Abstracts of the 16<sup>th</sup> MASCC International Symposium Miami Beach, Florida. Support Care Cancer 2004;12(6);382. Abstract A-52.
6. Green M.D., 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.
7. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):727–31.
8. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия. *Онкогематология* 2015;10(2):37–45. [Ptushkin V.V., Zhukov N.V., Borisov V.I. et al. Prevention of neutropenia during chemotherapy by prolonged myelostimulatory preparations. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(2):37–45. (In Russ.)].
9. Crawford J., Caserta C., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;(suppl 5):v248–51.
10. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8–32.
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid growth factors. Version 1.2015 [serial online]. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloid\\_growth.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf). Accessed 23 January 2015.
12. Smith T.J., Bohlke K., Armitage J.O. Recommendations for the use of white blood cell growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2015;11(6):511–3.
13. Flowers C.R., Seidenfeld J., Bow E.J. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31(6):794–810.
14. Hoggatt J., Pelus L.M. New G-CSF agonists for neutropenia therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(1):21–35.
15. European Medicines Agency Product Information: Lonquex. 2015. Available at: [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).
16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lonquex-EPAR: public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002556/WC500148382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf).
17. Lonquex: summary of product characteristics. London: European Medicines Agency, 2013.
18. Mahler F., Schmidt K., Allgaier H. et al. Rational development of lipegfilgrastim, a novel long-acting granulocyte colony-stimulating factor, using glycopegylation technology [abstract]. *Blood* 2013;122:4853.
19. Abdolzade-Bavil A., Cooksey B., Scheckermann C. et al. Pegylated versus glycopegylated G-CSFs and their biochemical and physiological properties [abstract]. *Blood* 2013;122:4851.
20. Armstrong J.K., Hempel G., Kolling S. et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007;110(1):103–11.
21. Richter A.W., Akerblom E. Polyethylene glycol reactive antibodies in man: titer distribution in allergic patients treated with monomethoxy polyethylene glycol modified allergens or placebo, and in healthy blood donors. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;74(1):36–9.
22. 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):2523–33.
23. Buchner A., Elsässer R., Bias P. et al. 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):107–16.
24. Bondarenko I., Gladkov O.A., 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.
25. Volovat C., Bondarenko I.M., Gladkov O.A. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *Springerplus* 2015;4:316.
26. Tigue C.C., McKoy J.M., Evens A.M. et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):185–92.
27. 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(9):2283–95.
28. Bondarenko I.M., Bias P., Buchner A. Incidence of bone pain in patients with breast cancer treated with lipegfilgrastim or pegfilgrastim: an integrated analysis from phase II and III studies. *Support Care Cancer* 2016;24(1):267–73.