

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
РОСЗДРАВА

СТРОЯКОВСКИЙ ДАНИИЛ ЛЬВОВИЧ

Эффективность и безопасность отечественного
рекомбинантного гранулоцитарного
колониестимулирующего фактора

**диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Научный руководитель: д. м. н. Птушкин В. В.
Москва, 2010

Роль биотехнологических препаратов и их СТОИМОСТЬ.

*Биотехнологические препараты в настоящее время доминируют в
ключевых терапевтических направлениях медицины.*

В денежном выражении, уже сейчас биотехнологические препараты определяют основную стоимость лечения :

- ❖ Таргетные препараты в лечении онкозаболеваний
(наиболее применяемые 20 брендов): 65%
- ❖ Биопрепараты в сопроводительной терапии онкозаболеваний : 72%
- ❖ Аутоиммунные заболевания : 90%

Проблемы внедрения биоаналоговых препаратов в клиническую практику.

- ▣ Рекомбинантные технологии обеспечили возможность производства разнообразных белков, успешно применяющихся для лечения по целому ряду показаний. У ряда биопрепаратов (гранулоцитарные колониестимулирующие факторы [Г-КСФ], интерфероны и гормоны человеческого роста) срок действия патента либо уже истек, либо скоро закончится.
- ▣ Биоаналоговые препараты «подобны» исходному биопрепарату, но не идентичны ему. Характеристики биопрепаратов напрямую связаны с процессом производства, который невозможно повторить.
- ▣ Требуется дополнительное тестирование биоаналоговых препаратов для подтверждения аналогичного эффекта и безопасности.
- ▣ В то же время биоаналоговые препараты значительно дешевле и способны повысить доступность высокотехнологичного лечения.

Лейкостим (МНН: филграстим) ЗАО «Биокад», Россия

- ▣ Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (рчГ-КСФ).
- ▣ Продуцируется *E.coli*.
- ▣ Содержит 174 аминокислоты.
- ▣ В доклинических исследованиях показал идентичность по сравнению с Нейпогеном (рчГ-КСФ производства «Ф.Хоффман Ля-Рош», Швейцария) по показателям: биологическая активность, фармакокинетические свойства и токсичность

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ Г-КСФ

Какие исследования с Лейкостимом
были проведены до регистрации?

- ▣ Профилактика нейтропении - 2
небольших исследования
- ▣ Дозоинтенсивная химиотерапия - нет
- ▣ Получение КПГ - нет
- ▣ Лечение фебрильной нейтропении - нет

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

- Изучение эффективности отечественного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лейкостима при проведении плотно – дозовой химиотерапии в режиме BEACOPP 14 у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина и при его использовании с целью мобилизации клеток предшественников гемопоэза для проведения аутологичной трансплантации у больных с солидными или гематологическими новообразованиями

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1. Оценка возможности проведения плотно – дозовой химиотерапии в режиме BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом с соблюдением запланированных интервалов между курсами и дозового режима**
- 2. Анализ частоты возникновения и длительности лейкопении (нейтропении) у больных после проведения химиотерапии по схеме BEACOPP 14 у пациентов с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина**
- 3. Оценка частоты и тяжести инфекционных осложнений при проведении режима BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом**
- 4. Определение непосредственной противоопухолевой эффективности данной комбинации при лечении больных с лимфомой Ходжкина IIВ – IV стадий**
- 5. Оценка эффективности использования лейкостима при проведении мобилизации клеток предшественников гемопоэза, у пациентов с солидными и гематологическими новообразованиями**

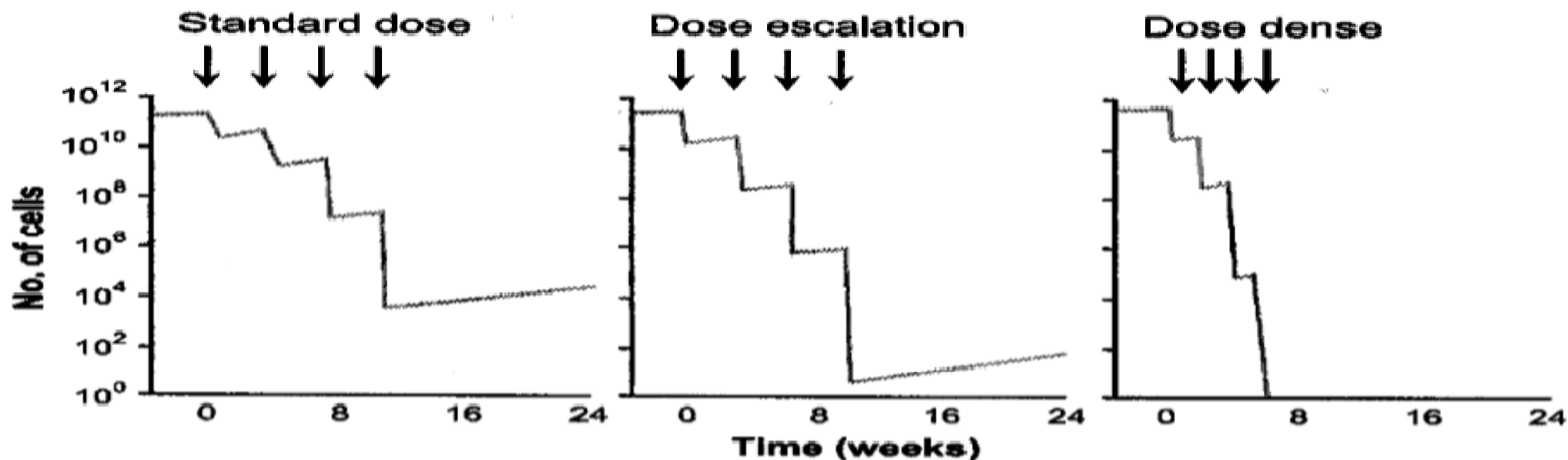
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 6. Определение сроков восстановления гемопоэза после трансплантации аутологичного гемопоэтического материала, полученного с использованием лейкостима**
- 7. Анализ инфекционных и геморрагических осложнений, возникших в посттрансплантационном периоде у пациентов, получавших лейкостим с целью стимуляции клеток – предшественников гемопоэза**
- 8. Оценка переносимости отечественного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лейкостима**

Оценка переносимости препарата Лейкостим (Г-КСФ)

1. Динамика состояния пациента (АД, температура тела, результаты инструментальных исследований).
2. Динамика клеточного состава периферической крови.
3. Динамика биохимических показателей крови.
4. Развитие нежелательных явлений применения Лейкостима (миалгия, оссалгия, субфебрилитет, болезненность в месте инъекции препарата).

ГИПОТЕЗА НОРТОНА-СИМОНА - ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОЗОИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ



- BEACOPP-14 – один из вариантов дозоинтенсивной терапии – фактически еженедельная терапия
- Доказанная эффективность дозоинтенсивной терапии на примере CHOP-14, адъювантной химиотерапии рака молочной железы (N+), терапии детских лейкозов и лимфом
- Отсутствие дальнейшего улучшения результатов лечения при использовании высокодозной ПХТ в первой линии терапии лимфомы Ходжкина
- Возможность осуществления дозоинтенсивной терапии благодаря большей доступности Г-КСФ

ОБЪЕКТИВНАЯ ОСНОВА ДЛЯ ПЕРЕХОДА НА ПРОГРАММУ BEACOPP -14

- **Результаты клинического исследования GHSG BEACOPP-14, в котором показана сопоставимая эффективность BEACOPP-14 и BEACOPP esc.**
- **Меньшая кумулятивная доза доксорубицина, циклофосфамида и, особенно, этопозиды, снижение риска вторичного лейкоза**
- **Уменьшение объема терапии стероидами**
- **Уменьшение общего срока лечения**
- **Снижение общей стоимости лечения**

Материалы и методы исследования

- База исследования -отделение химиотерапии ГКБ№ 62
- Период наблюдения 11.2006 года –11. 2007
- Гранулоцитарный человеческий рекомбинантный колониестимулирующий фактор – лейкостим (ЗАО «Биокад», Россия).
- 30 пациентов с диагнозом лимфома Ходжкина с распространенными стадиями

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ:

- ВЕАСОРР назначались в течение 8 дней, С 9 по 12 дни всем больным подкожно вводился лейкостим в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки.
- Следующий курс начинался на 15 день, если уровень лейкоцитов периферической крови был не ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$ (при количестве нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ≥ 80 тысяч.
- При меньших уровнях лейкоцитов и тромбоцитов, а также при наличии признаков системной инфекции (сепсис, пневмония) начало следующего курса откладывалось до восстановления показателей крови, купирования признаков инфекции.
- При сохраняющейся лейкопении (нейтропении) введение лейкостима продолжалось до повышения уровня лейкоцитов до $2,5 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Схема ВЕАСОРР –14 + Лейкостим

[illegible]

Характеристика больных ЛХ, получавших терапию в режиме BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом

Характеристика	Пациенты – 30	
Мужчины	14	46,6%
Женщины	16	53,4%
Возраст	От 19 до 57 лет, медиана возраста 38 лет	
Гистологические формы		
Нодулярный склероз	22	73,3%
Смешанно-клеточный вариант	4	13,3%
Лимфоидное истощение	1	3,3%
Неуточненный вариант	3	10%

Характеристика больных ЛХ, получавших терапию в режиме BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом (продолжение)

Характеристика	Пациенты – 30	
Стадия заболевания		
IIA	2	6,6%
IIB	5	16,6%
IIIA	2	6,6%
IIIB	7	23,4%
IVA	7	23,4%
IVB	7	23,4%
Поражение экстранодальных органов	14	46,6%
Симптомы интоксикации	16	53,4%
Три и более неблагоприятных фактора прогноза	12	40%

РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕМОНСТРИРУЮТ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОСТИМА

- Программа, включавшая 8 курсов ВЕАСОРР 14, была выполнена у 26 из 30 больных, что составило 86,6%
- Из 240 запланированных курсов пациентам было проведено 235 (97,9%)
- Проведение курсов ВЕАСОРР 14 на фоне введения лейкостима в дозе 5 мкг/кг в сутки с 9 по 12 дни цикла позволило избежать у большинства пациентов развития глубокой нейтропении.

Выраженность и частота нейтропении при проведении BEACOPP 14

	I – II степень	III степень	IV степень
	31,9% (n = 75)	15,5% (n = 31)	14,5% (n = 34)
Нейтропения	В общей сложности проведено 235 курсов		

Пациенты, получившие терапию с удлинением интервалов между курсами

Пациенты, получившие терапию с удлинением интервалов между курсами (n)	Число курсов (n)
5	1
2	2
2	3
15 (6%)	

В результате проведенного лечения (химиотерапия
или химиотерапия + лучевая терапия) у **26 из 30 пациентов**
была достигнута полная ремиссия, что составило **86,6%**

Причины отказа от дальнейшего проведения химиотерапии

	Количество курсов	Причины отказа
Пациент *	7 курсов	Пневмоцистная пневмония после 7 курса
Пациент **	7 курсов	Нейтропения IV степени после 4 – 7 курсов, полная ремиссия после 4 курса
Пациент ***	7 курсов	Смерть от острого инфаркта миокарда больного 51 года с IVB стадией заболевания
Пациент ****	6 курсов	Нейтропения IV степени после 4 – 6 курсов, осложнившаяся развитием пневмоцистной пневмонии

Негематологическая токсичность

Токсические проявления	Количество курсов, осложнившееся токсическими проявлениями			
	I – II степень		III степень	IV степень
Тошнота, рвота	38,8 % (99 курсов)		1,2% (3 курса)	0,8% (2 курса)
Мукозиты	27,2% (60 курсов)		1,7% (4 курса)	0,8% (2 курса)
Периферическая нейропатия	12% (30 курсов)		1,2% (3 курса)	0
Кардиальные осложнения	1,7% (4 курса)			0,4% (1 курс) Острый инфаркт миокарда
Алопеция	Отмечалась у 25 больных (83,3%) степень не оценивалась			

ОЦЕНКА ПРЕДОПРЕДЕЛЕННОЙ ДЛЯ Г-КСФ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕЙКОСТИМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЕАСОРР-14

- Сделано 974 подкожных инъекции лейкостима
- В большинстве случаев препарат переносился хорошо
- После 234 инъекций (24%) у больных через 6 – 8 часов после введения препарата отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сопровождавшееся умеренными оссалгией и миалгией. Данные явления были кратковременны и в большинстве случаев не требовали применения нестероидных противовоспалительных средств
- При исследовании биохимических показателей у 40% больных отмечалось незначительное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, снижение уровня альбумина
- Изменения не превышали двух норм, снижение альбумина – 10 – 15% от нормы, были ли данные изменения связаны с введением препарата, оценить не представлялось возможным

Сравнительные результаты применения лейкостим и филграстима

№	Препарат	Доля больных, которым выполнен весь план химиотерапии	Доля больных без нейтропении	Доля больных с нейтропенией III-IV степени
1	нейпоген, n = 94	91%	26%	59%
2	лейкостим, n = 30	86,6%	36,6%	30%
3	пегфилграстим (4 день), n =21	80%	57%	43%
4	пегфилграстим (8 день), n =21	80%	25%	75%
		$p(1-2) = 0,32$ $p(2-3) = 0,4$ $p(2-4) = 0,4$	$\chi^2(1-2) = 1,119$ $\chi^2(2-3) = 2,092$ $\chi^2(2-4) = 0,751$	$\chi^2(1-2) = 7,402$ $\chi^2(2-3) = 0,894$ $\chi^2(2-4) = 9,736$

χ^2 - критическое значения 3,842, при уровне значимости 0,05

Оценка эффективности Лейкостима для мобилизации стволовых гемопоэтических клеток у пациентов с гематологическими и солидными новообразования

- В рамках многоцентрового исследования, проведенного по единому протоколу было включено 40 пациентов, которым в связи с наличием прогностически неблагоприятных форм солидными или гематологическими новообразований планировалось проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза

(Руководитель исследования д.м.н. В.В. Птушкин)

Критерии оценки эффективности препарата Лейкостим (Г-КСФ)

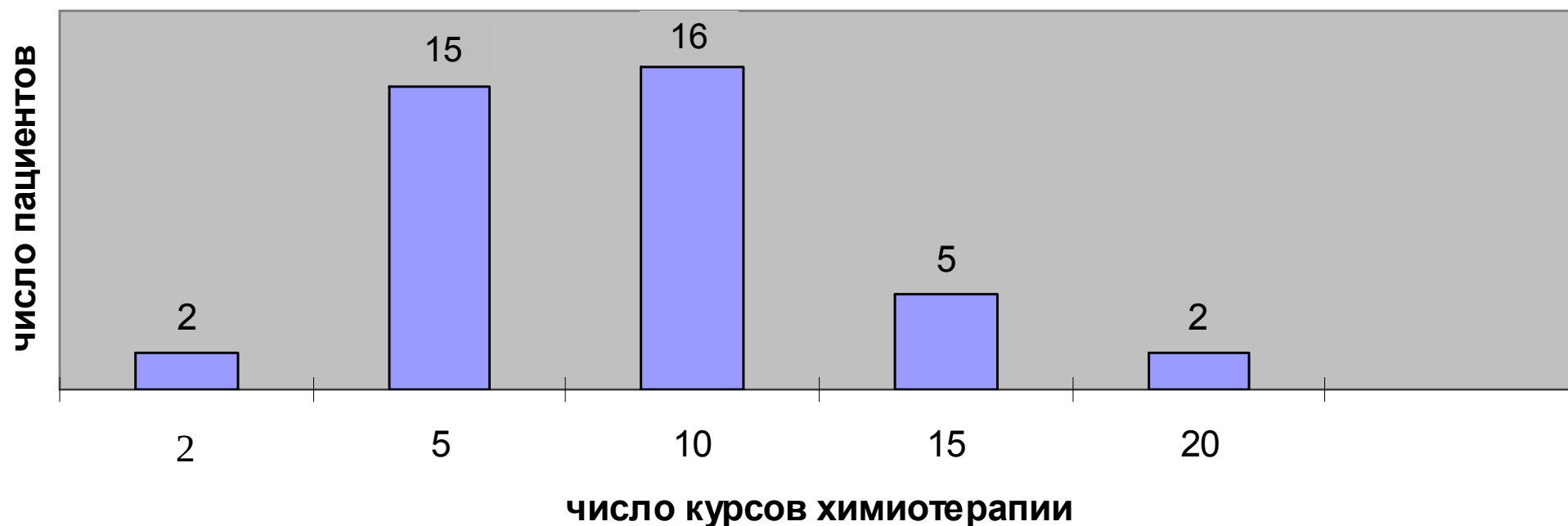
1. Количество полученных CD 34+ клеток.
2. Количество процедур цитафереза (не более 4).
3. Эффективность восстановления гемопоэза после высокодозной химиотерапии (нейтрофилы и тромбоциты).

Характеристика больных которым проводилась мобилизация КПГ

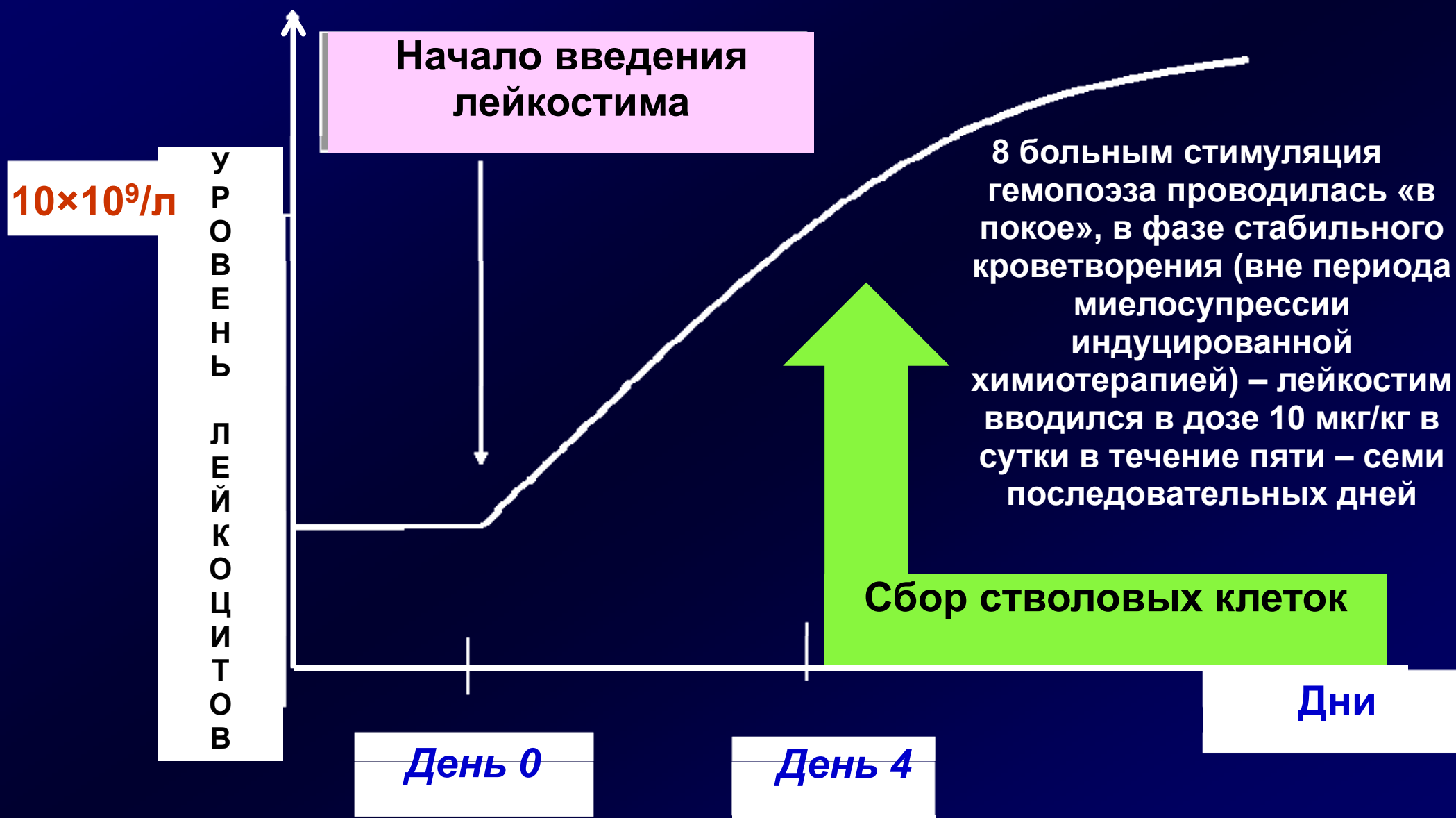
Характеристика	Пациенты – 40	
Мужчины	23	57,5%
Женщины	17	42,5%
Возраст	От 20 до 58 лет, средний возраст 40 лет	
Диагноз		
Множественная миелома	9	26,2%
Неходжкинская лимфома	15	35,8%
Лимфома Ходжкина	12	8,6%
Острый лейкоз	2	4,7%
Сакрома Юинга/ПНЕО	2	4,7%

Количество курсов химиотерапии до начала мобилизации

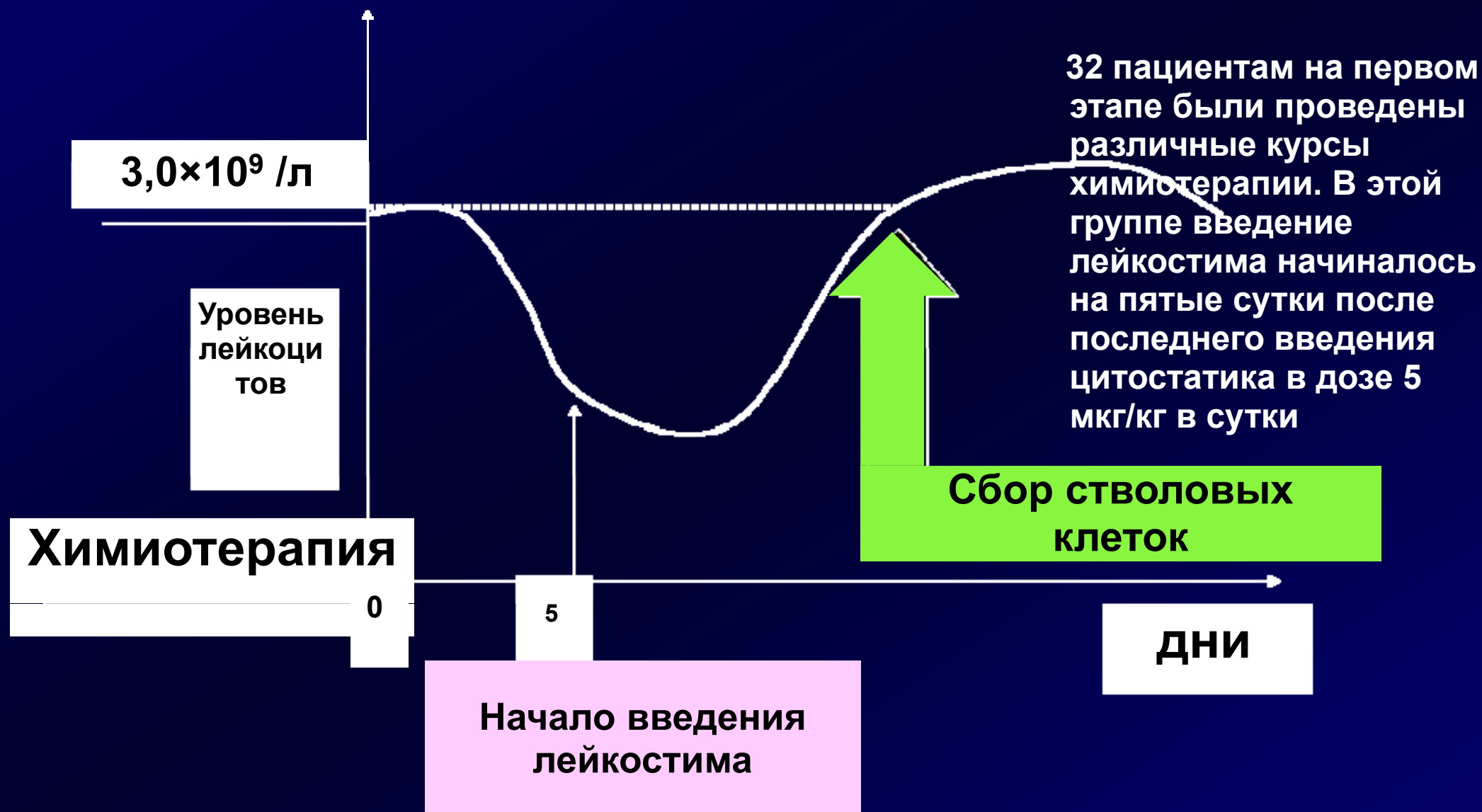
Среднее количество предшествующих курсов $x/\tau=6,7$ (2-20)



Мобилизация КПГ ПК в фазе стабильного кроветворения



Мобилизация КПГ ПК после миелосупрессивной терапии

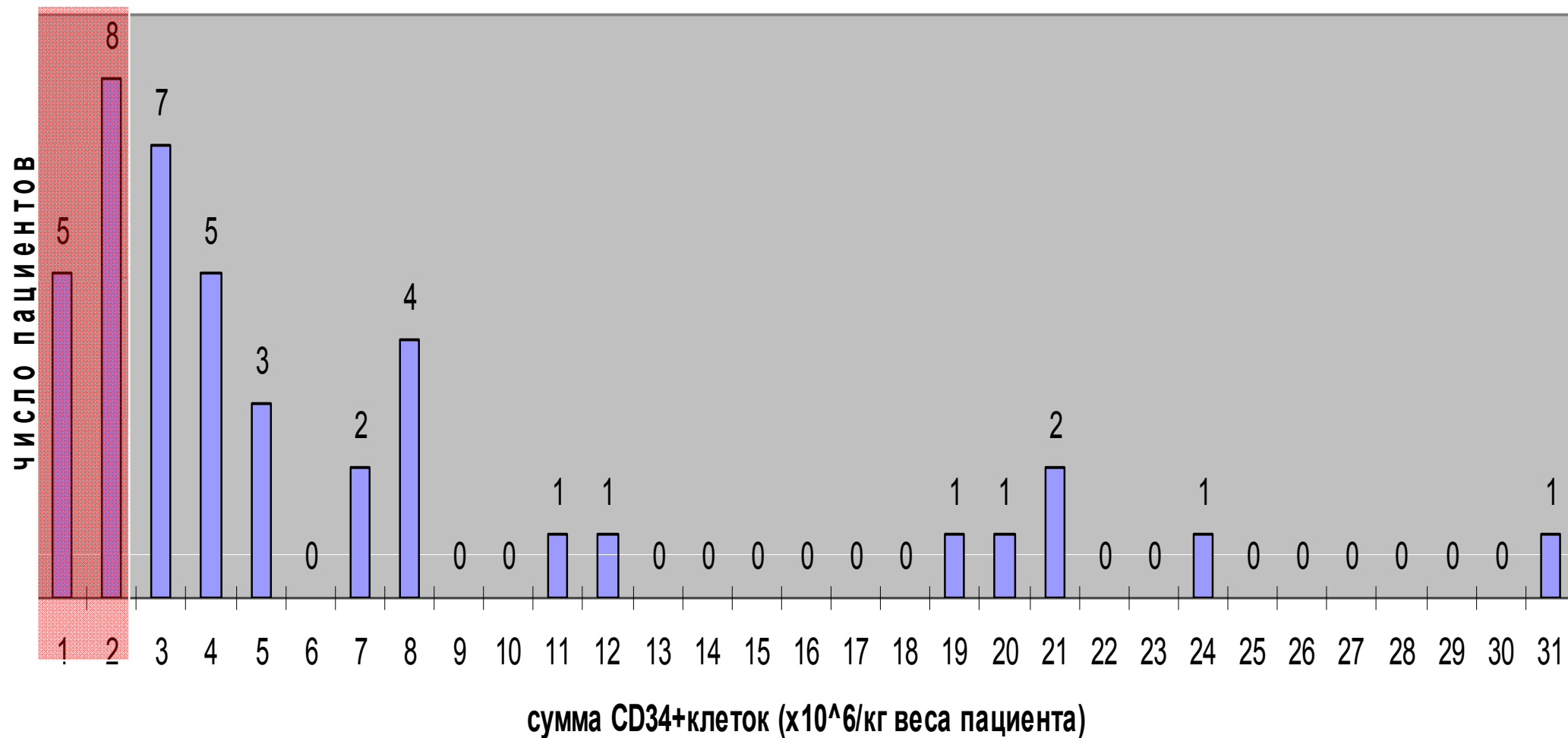


Результаты исследования эффективности Лейкостима для мобилизации стволовых гемопоэтических клеток

- ▣ Пациентам сделано от 5 до 21 инъекции
- ▣ К началу введения Лейкостима количество лейкоцитов периферической крови варьировало от $0,29$ до $6,57 \times 10^9/\text{л}$, медиана $3,1 \times 10^9/\text{л}$.
- ▣ Количество процедур цитафереза составило от 1 до 4 на пациента, медиана 2,5.
- ▣ У 27 (67,5%) из 40 больных было получено более $2 \times 10^6/\text{кг}$ CD 34+ клеток
- ▣ У 13 больных количество КПГ было меньшим.

Количество полученных в ходе сепараций CD 34+ клеток

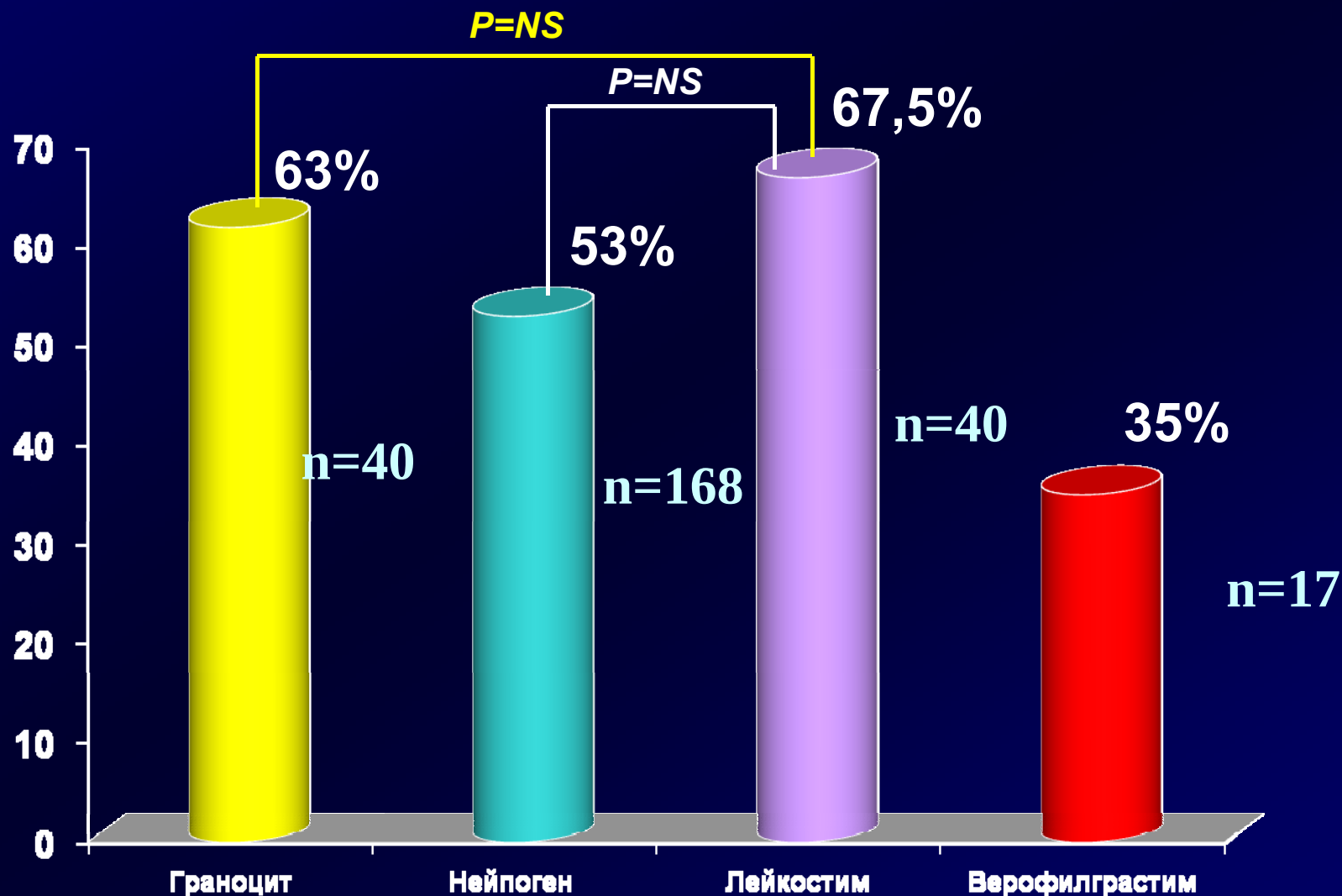
Медиана = $6,2 \times 10^6/\text{кг}$ (разброс 0,5-30,8)



Результаты исследования эффективности «Лейкостима» для мобилизации стволовых гемопозитических клеток

- ▣ $0,5 \times 10^6/\text{кг}$ CD 34+ клеток получено у одного больного
- ▣ $0,6-1,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD 34+ клеток получено у 4-х больных
- ▣ $1,0-2,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD 34+ клеток получено у 8-х больных
- ▣ Неэффективность сбора не коррелировала с диагнозом заболевания и предлеченностью больного
- ▣ Для определения степени выраженности связи между неэффективностью сбора и числом курсов химиотерапии до включения в протокол был подсчитан коэффициент корреляции Пирсона. R равен - 0,52, следовательно, между данными выборками наблюдается прямая отрицательная взаимосвязь, однако значение коэффициента корреляции меньше критического значения – 0,55 (при уровне значимости 0,05), это говорит о том, что выявленная зависимость недостоверна.

Сравнение доли больных с CD 34/кг более 2,0 (исторический контроль)



ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ЛЕЙКОСТИМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МОБИЛИЗАЦИИ КПГ

- Сделано 401 инъекция лейкостима
- В 84 случаях (20,9%) у больных через 6 – 8 часов после введения препарата отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сопровождавшееся умеренными оссалгией и миалгией. Данные явления были кратковременны и купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств
- При исследовании биохимических показателей более чем у 50% больных отмечалось незначительное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, снижение уровня альбумина
- Изменения не превышали двух норм, снижение альбумина – 10 – 15% от нормы.
- Были ли данные изменения связаны с введением препарата, оценить не предоставлялось возможным

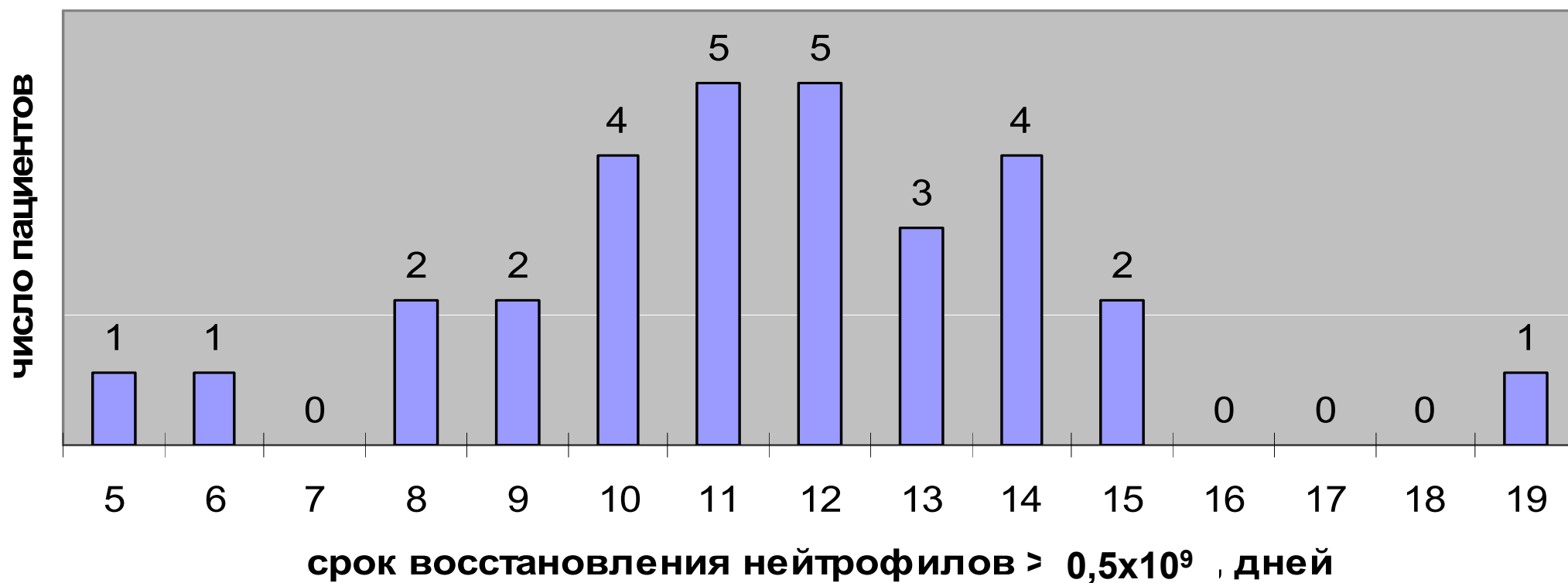
Эффективность восстановления гемопоэза после высокодозной химиотерапии (нейтрофилы и тромбоциты).

- **30 больных была произведена высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток**
- **У 29 больных отмечено восстановление гемопоэза. Уровень нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ восстановился в период от 5 до 15 дней (медиана 11,5 дней)**
- **Четырем больным был трансплантирован гемопоэтический материал в дозе от $0,95$ до $1,8 \times 10^6$ /кг CD 34+**
- **У трех пациентов была произведена эксфузия костного мозга, который был трансплантирован совместно с периферическими клетками предшественниками гемопоэза**

Динамика восстановления нейтрофилов после ауто-ТКСК

Mean=11,5 дней; **Std. Dev.**=2,8;

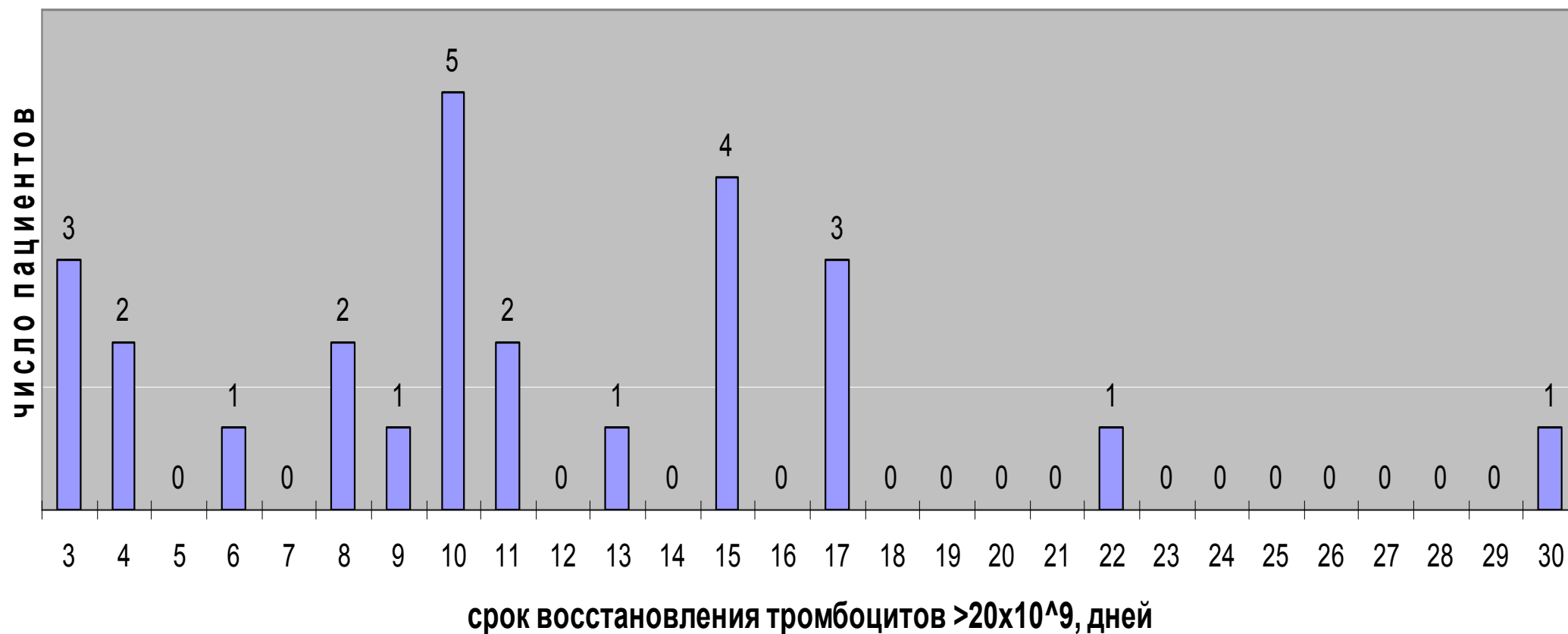
Min=5; **Max**=19



Динамика восстановления тромбоцитов после ауто-ТСКК

Mean = 11,4 дня (разброс: 3-30)

Std. Dev. = 6,3



ИНФЕКЦИОННЫЕ И ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АУТО-ТСКК

- **Медиана восстановления нейтрофилов составила 11, 5 дней**
- **На фоне нейтропении у 19 пациентов были отмечены инфекционные осложнения (63,3%)**
- **У 6 больных отмечалась клинически документированная инфекция, у 13 – фебрильная нейтропения**
- **100-дневная летальность составила 3%**

ВЫВОДЫ 1

1. Отечественный колониестимулирующий фактор «Лейкостим» (филграстим) является высокоактивным препаратом, по своей эффективности, не уступающим зарубежным аналогам (нейпоген, нейластим) для профилактики ФН после дозоинтенсивной Х/терапии
2. Проведение режима BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом, позволяет у большинства больных выполнить запланированную программу лечения с соблюдением интервалов и доз цитостатиков.
3. 86,6% пациентов получили лечение в полном объеме (8 курсов BEACOPP 14), удлинение интервалов отмечалось после проведения 15 курсов, что составило 6% от общего числа.
4. Частота возникновения лейкопении (нейтропении) у больных после проведения химиотерапии BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом сопоставима с данными, полученными в зарубежных исследованиях при лечении по аналогичной схеме в комбинации с филграстимом (нейпоген) и пегфилграстимом. У 36,6% больных не было отмечено не одного эпизода нейтропении при проведении запланированных восьми курсов BEACOPP 14.
5. Использование BEACOPP 14 в комбинации с лейкостимом, осложнилась развитием тяжелых инфекционных осложнений (пневмонии, тяжелая инфекция кожных покровов) менее, чем в 3% случаев

ВЫВОДЫ 2

5. Использование BEASOPP 14 с комбинации с лейкостимом у пациентов с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина позволило добиться у 86,6% больных полных ремиссий
6. Лейкостим – является высокоэффективным препаратом, при использовании которого с целью мобилизации периферических стволовых клеток у 67,5% больных было получено более $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD 34+ клеток – количества гемопоэтического материала необходимого для безопасного восстановления гемопоэза. Данные результаты сопоставимы с эффективностью зарубежных аналогов по количеству полученных клеток предшественников гемопоэза, сроков восстановления уровня нейтрофилов, тромбоцитов, частоте инфекционных и геморрагических осложнений, возникших в посттрансплантационном периоде.
7. Лейкостим препарат, обладающий хорошей переносимостью. Его применение не сопровождалось изменениями биохимических показателей. Только у части пациентов (20 – 24%) отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сопровождавшееся умеренными оссалгией и миалгией.