

Fattori di crescita linee guida all'utilizzo

Dr.Roberto Magarotto
15/05/2019

IRCSS Ospedale S.Cuore Negrar



Fattori di crescita-molecole



Il fattore di crescita mieloide attualmente disponibile in Italia per uso clinico è il G-CSF (granulocyte colony stimulating factor). Esistono quattro formulazioni di G-CSF ricombinante: il **filgrastim**, non glicosilato (di cui sono disponibili diverse molecole biosimilari), il **lenograstim**, glicosilato, il **pegfilgrastim**, formulazione peghilata di filgrastim (4) e il **lipegfilgrastim**, formulazione glicopeghilata di filgrastim (5). Rispetto a filgrastim e lenograstim, che hanno un'emivita plasmatica breve (3-4 ore), **pegfilgrastim** e **lipegfilgrastim** hanno un'emivita plasmatica molto più lunga, il legame competitivo con i recettori specifici sulla superficie cellulare delle cellule ematopoietiche garantisce un meccanismo di auto-regolazione in funzione della conta dei neutrofili e consente una singola somministrazione del farmaco per ciclo chemioterapico (5,6,7).

Tutte le informazioni disponibili, soprattutto le migliaia di casi della pratica clinica non fanno emergere differenze nè in termini di sicurezza nè di efficacia se confrontate con le casistiche storiche.

Fattori di crescita midollare profilassi primaria



Per profilassi primaria s'intende l'utilizzo del G-CSF dal primo ciclo di chemioterapia. Questa modalità di somministrazione ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di NF e di morte in pazienti sottoposti a chemioterapia (15-19). Vogel et al, in uno studio randomizzato che ha coinvolto 928 pazienti con tumore della mammella, in fase metastatica (62%) o adiuvante (38%), che erano sottoposte a terapia con Docetaxel 100 mg/mq ogni 3 settimane, più o meno supporto con pegfilgrastim, hanno evidenziato come gli episodi di NF siano passati dal 17%, nel braccio senza pegfilgrastim, all'1% nel braccio con fattore di crescita ($p < .001$)

Fattori di crescita profilassi secondaria



Per profilassi secondaria si intende l'utilizzo del G-CSF prima del secondo ciclo o dei successivi cicli di chemioterapia. E' raccomandata per i pazienti che abbiano avuto un pregresso episodio di NF e per i pazienti per i quali il mantenimento di una corretta intensità di dose (dose dei farmaci e intervallo dei cicli) può influenzare la sopravvivenza libera da malattia o globale (2; 22-24, **Livello di evidenza 4**). In caso contrario, la prima opzione terapeutica è rappresentata da una riduzione della dose o da un posticipo temporale (Figura 2).

Fattori di crescita rischio NG >20%

Examples of diseases settings and chemotherapy regimens with a high risk for febrile neutropenia (> 20%)

Bladder cancer

-MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)(neoadjuvant, adjuvant, metastatic)

Breast cancer

-Docetaxel + trastuzumab (metastatic or relapsed)
-Dose-dense AC followed by T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)
-TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) (adjuvant)

Esophageal and Gastric cancers

-Docetaxel/cisplatin/fluorouracil

Kidney cancer

-Doxorubicin/gemcitabine

Testicular cancer

-VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)
-VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)
-BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)
-TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)

Melanoma

-Dacarbazine-based combination (dacarbazine, cisplatin, vinblastine) (advanced, metastatic, or recurrent)
-Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alfa) (advanced, metastatic, or recurrent)

Ovarian cancer

-Topotecan
-Paclitaxel
-Docetaxel

Soft Tissue Sarcoma

-MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)
-Doxorubicin
-Ifosfamide/doxorubicin

Small Cell Lung cancer

-Topotecan

Tabella 7- Farmaci e schemi ad alto rischio di neutropenia febbrile secondo l'NCCN.

Fattori di crescita midollare



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Il G-CSF è raccomandato in profilassi primaria in pazienti che ricevono chemioterapia ad alto rischio di NF (>20%) (22,23,24)	Positiva forte

Fattori di crescita rischio NF tra 10 e 20%

Examples of diseases settings and chemotherapy regimens with an intermediate risk for febrile neutropenia (10-20%)

Occult primary- Adenocarcinoma

-Gemcitabine/docetaxel

Breast cancer

- Docetaxel every 21 days
- CMF classic (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) (adjuvant)
- AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (adjuvant) (taxane portion only)
- AC + sequential docetaxel + trastuzumab (adjuvant)
- FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel
- Paclitaxel every 21 days (metastatic or relapsed)
- TC (docetaxel, cyclophosphamide)

Cervical cancer

- Cisplatin/topotecan (recurrent or metastatic)
- Paclitaxel/cisplatin
- Topotecan (recurrent or metastatic)
- Irinotecan (recurrent or metastatic)

Colorectal cancer

- Folfox (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)

Esophageal and Gastric cancers

- Irinotecan/cisplatin
- Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil
- Epirubicin/cisplatin/capecitabine

Non-Small Cell Lung cancer

- Cisplatin/paclitaxel (adjuvant, advanced/metastatic)
- Cisplatin/vinorelbine (adjuvant, advanced/metastatic)
- Cisplatin/docetaxel (adjuvant, advanced/metastatic)
- Cisplatin/irinotecan (advanced/metastatic)
- Cisplatin/etoposide (adjuvant, advanced/metastatic)
- Carboplatin/paclitaxel (adjuvant, advanced/metastatic)
- Docetaxel (advanced/metastatic)

Ovarian cancer

- Carboplatin/docetaxel

Pancreatic cancer

- FOLFIRINOX

Prostate cancer

- Cabazitaxel

Small Cell Lung cancer

- Etoposide/carboplatin

Testicular cancer

- Etoposide/cisplatin

Uterine Sarcoma

- Docetaxel (advanced or metastatic)

Tabella 8- Farmaci a rischio intermedio di neutropenia febbrile secondo l'NCCN.

Fattori di crescita midollare



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'utilizzo del G-CSF in caso di un rischio di NF compreso tra il 10 e il 20% è raccomandato in presenza di fattori di rischio paziente dipendente (età, comorbidità etc). Questi vanno riconsiderati ad ogni ciclo di trattamento (22,23,24)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore 10% non è raccomandata (22,23,24)	Positiva forte

Fattori di crescita midollare

Tabella 2: Fattori di rischio di neutropenia febbrile

TRATTAMENTO CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • Regime chemioterapico • Mantenimento di intensità di dose (RDI) • Pregressi trattamenti chemioterapici • Concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo (>20%) • Neutropenia complicata nel ciclo precedente (NFprolungata, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione fungina) • Ritardo della CT • Pregressa riduzione di dose
PAZIENTE CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • Eta' >65 anni • Sesso femminile • Basso Performance Status (ECOG \geq2) • Scarso livello nutrizionale • Immunodepresso (HIV) • Neutropenia o linfocitopenia pre-esistente • Ferite aperte e/o • Infezioni tissutali attive • Comorbidita' (malattie cardiovascolari, BPCO, epatopatia, diabete, anemia)
PATOLOGIA CORRELATI	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo di tumore (ematologico vs tumori solidi) • Metastasi al midollo osseo • Malattia avanzata/refrattaria

Fattori di crescita midollare



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	L'uso terapeutico di G-CSF non è raccomandato in pazienti con neutropenia non febbrile (22,23)	Negativa debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Il G-CSF non si dovrebbe utilizzare di routine in associazione ad antibiotico terapia (28)	Negativa debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Il G-CSF può essere utilizzato per ridurre la durata della neutropenia (30)	Positiva debole

Fattori di crescita midollare



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In profilassi primaria e secondaria la terapia con G-CSF (5microg/Kg/die sc) deve essere iniziata tra 24 e 72 ore dal termine del ciclo di chemioterapia e deve essere proseguita fino al raggiungimento di un numero di neutrofili > 1000 /L dopo il nadir. (22,24,25,44)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La singola somministrazione di pegfilgrastim/lipegfilgrastim deve essere effettuata tra le 24 e le 72 ore dal termine del ciclo di chemioterapia, alla dose di 6 mg sc (7;18;20)	Positiva forte

Fattori di crescita midollare



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore precedenti e in concomitanza con la chemioterapia. (45)	Negativa debole

Fattori di crescita neutropenia febbrile



Per uso terapeutico si intende l'utilizzo del G-CSF durante un episodio di neutropenia G4. La revisione sistematica di Berghmans et al, condotta valutando 8 studi randomizzati, ha dimostrato non esserci nessun vantaggio in mortalità dall'aggiunta di G-CSF alla terapia antibiotica in pazienti con NF (27, **Livello di evidenza 1++**). Anche Clark e colleghi, in una metanalisi nel 2005, comprendente 13 studi randomizzati che confrontavano, in pazienti con NF, il trattamento con G-CSF e antibiotici ai soli antibiotici, hanno dimostrato che la mortalità complessiva non veniva significativamente ridotta dall'uso di G-CSF. I pazienti trattati con G-CSF avevano però una ospedalizzazione più breve (HR 0.63 IC95% 0.49-0.42 p .0006) ed un tempo ridotto per il recupero dei neutrofili (HR 0.32 IC95%0.23-0.46 p<.00001) (28, **Livello di evidenza 1+**). La recente revisione effettuata della Cochrane Collaboration su 1553 pazienti ha confermato che l'aggiunta del G-CSF alla terapia antibiotica, in pazienti con NF, non ha determinato un beneficio in termini di riduzione di mortalità, ma ha ridotto i tempi di ospedalizzazione e ha garantito un più rapido recupero dei valori dei neutrofili (29).

Fattori di crescita midollare neutropenia afebrile



La somministrazione di G-CSF non è raccomandata nei pazienti neutropenici apiretici (22,23, **Livello di evidenza 4**) e non è raccomandato routinariamente nei pazienti con NF in associazione alla terapia antibiotica. Tuttavia, l'uso terapeutico del G-CSF può essere considerato nei pazienti con condizioni cliniche predisponenti ad un maggior tasso di morbilità/mortalità allo scopo di ridurre la durata della neutropenia, il rischio infettivo e l'ospedalizzazione (30, **Livello di evidenza 4**) (Figura 3).

In pazienti che hanno eseguito profilassi con G-CSF pegilato in caso di neutropenia febbrile, pur in assenza di studi clinici, non sembrerebbe utile il trattamento con G-CSF, poiché i dati di farmacocinetica di G-CSF pegilato hanno dimostrato alti livelli di CSF durante la neutropenia (25).

Fattori di crescita midollare tollerabilità



Il G-CSF è solitamente ben tollerato. L'effetto collaterale più frequente è il dolore osseo, significativamente più frequente rispetto ai controlli (8), variabile dal 15% al 39% dei pazienti. Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e la sindrome di Sweet (9). Da un punto di vista degli esami ematici, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina. E' segnalato un possibile rischio di leucosi acuta mieloide o mielodisplasia in donne che ricevono G-CSF dopo chemioterapia adiuvante per carcinoma della mammella (10,11).

La tollerabilità delle varie formulazioni di G-CSF è sovrapponibile (6,7).

Fattori di crescita

Long-acting vs short-acting



Dalla revisione dei lavori disponibili in letteratura al momento attuale (ved. Tabella 3) , non emerge un chiaro vantaggio nell'utilizzo di G-CSF long-acting rispetto ai G-CSF short-acting, quando questi ultimi siano correttamente utilizzati, vale a dire per un numero di giorni sufficienti a garantire il raggiungimento di un numero di neutrofili superiore a 1000/mL dopo il nadir (ved. paragrafo 5.1).

Fattori di crescita midollare in caso di insufficienza renale



In considerazione della clearance in parte renale di filgrastim e lenograstim è consigliabile una riduzione della dose di filgrastim e lenograstim in pazienti in dialisi o con grave insufficienza renale (50% della dose di G-CSF), mentre non è necessaria con le formulazioni peghilata e glicopeghilata per la clearance non renale dei farmaci (49).

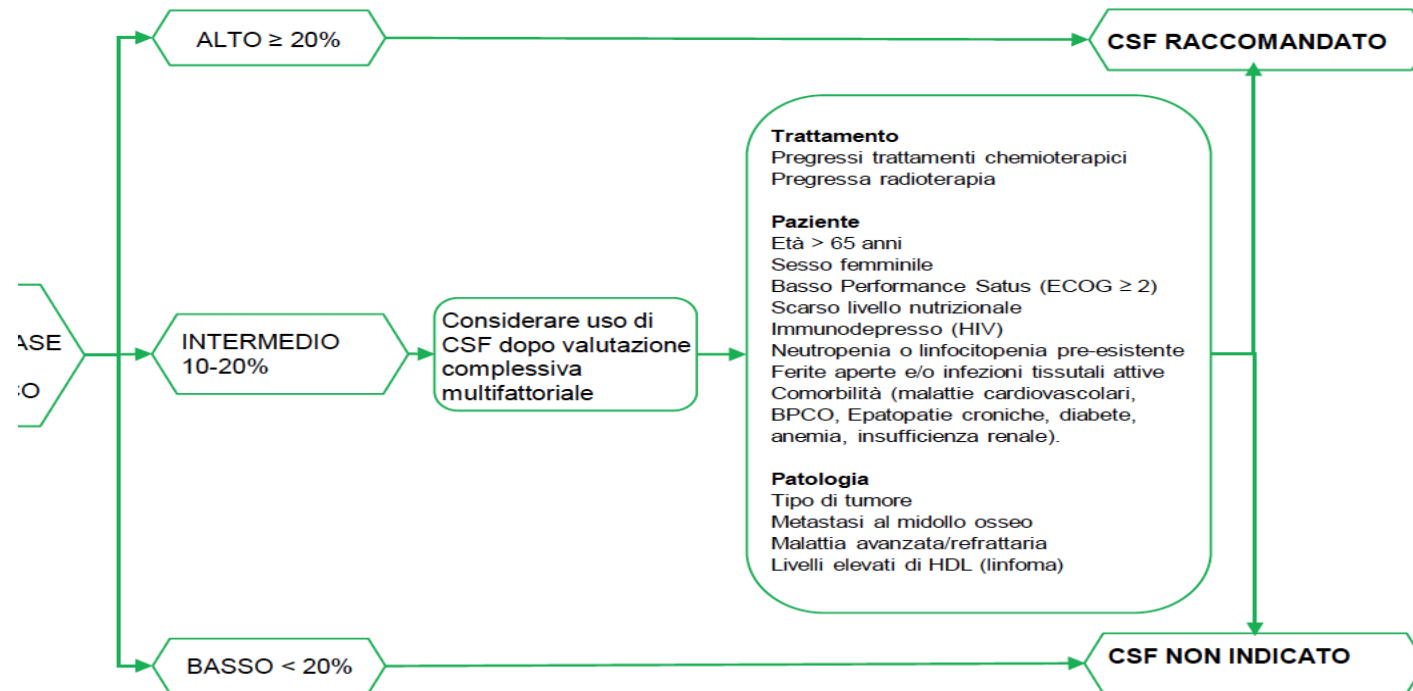
Fattori di crescita midollare biosimilari



Allo stato, le evidenze circa l'equivalenza tra filgrastim biosimilare e prodotti originatori includono le sequenze aminoacidiche identiche o molto simili, con produzione in *Escherichia Coli* (Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. *Target Oncol.* 2012;7(Suppl 1):S29–S34); risultati di studi su pazienti e volontari sani (European Medicines Agency. Assessment Report for Ratiograstim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMEA/H/C/825). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000825/WC500047793.pdf Accessed June, 2016). in pazienti neutropenici (Gascon P, Aapro M, Ludwig H, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer.* 2016 Feb;24(2):911-25.; Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1948–1953)

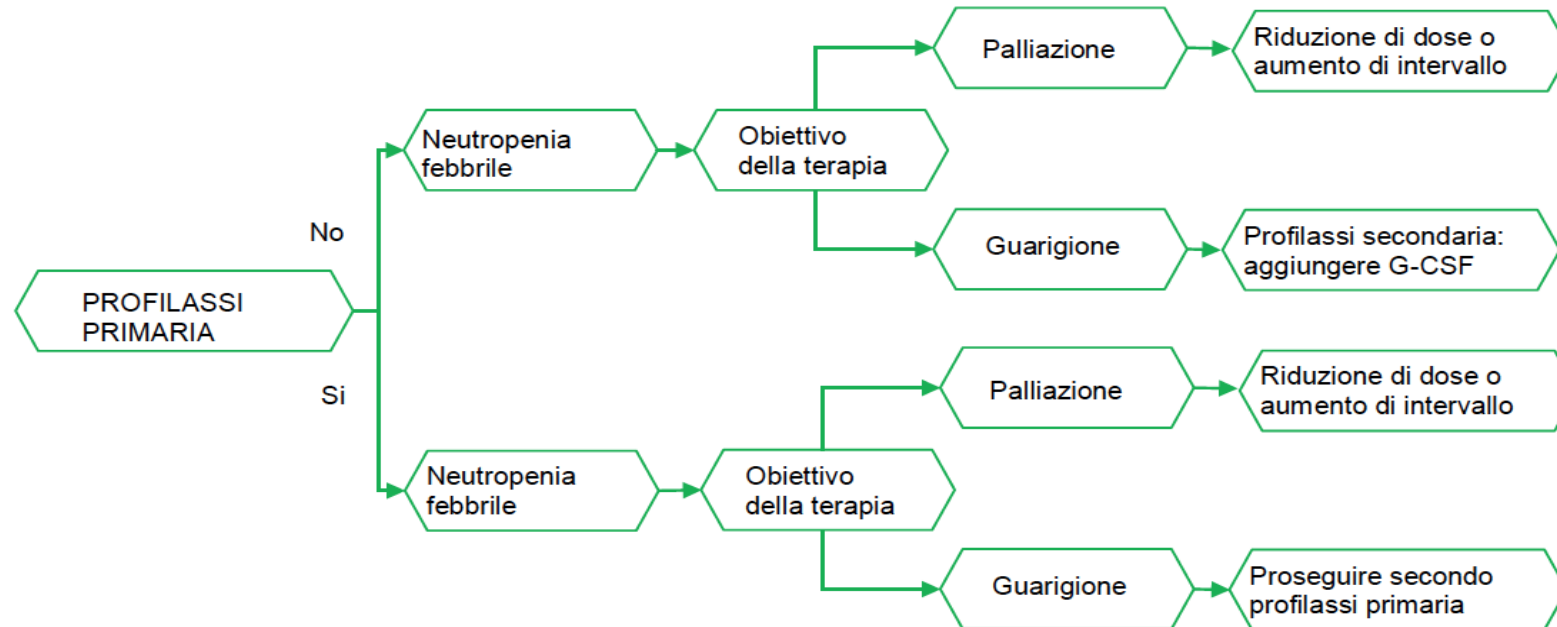
Fattori di crescita

FIGURA 1: PROFILASSI PRIMARIA (prima del I Ciclo di CT)



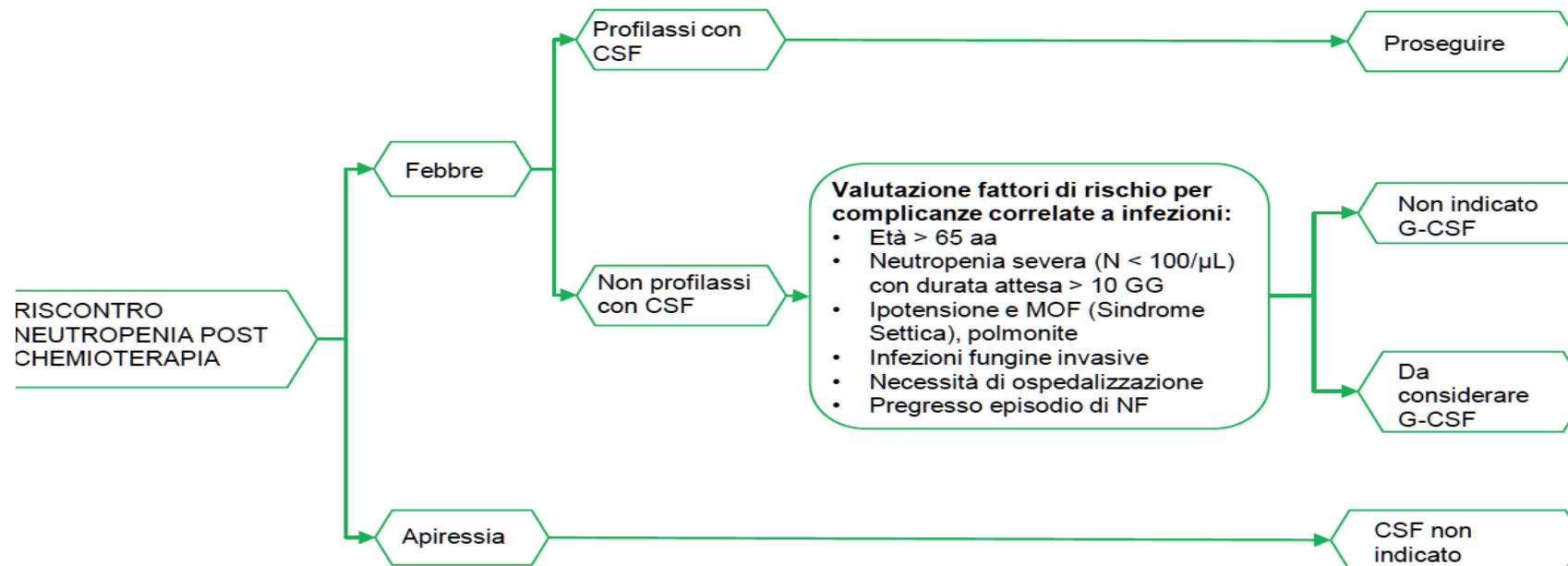
Fattori di crescita

FIGURA 2: PROFILASSI SECONDARIA
(valutazione prima del ii ciclo e ad ogni successivo ciclo di chemioterapia)



Fattori di crescita midollare

FIGURA 3: USO TERAPEUTICO DEL G-CSF



Fattori di crescita midollare



- Grazie dell'attenzione !

