

23. Juli 2019

---

## Supportivtherapie beim Mammakarzinom: PROTROCA-Studie: Neutropenie-Prophylaxe im klinischen Alltag effektiv

**Anlässlich des Kongresses ESMO Breast Cancer 2019 in Berlin stellte die Westdeutsche Studiengruppe (West German Study Group, WSG) Ergebnisse der nicht-interventionellen PROTROCA-Studie vor (1). Patientinnen mit Mamma-karzinom und einem hohen Risiko für eine febrile Neutropenie (FN) bei Chemotherapie profitieren danach von der prophylaktischen Gabe von Lipegfilgrastim (Lonquex®) in mehrfacher Hinsicht.**

Ziel der WSG-Studie war es, offen und prospektiv unter Alltagsbedingungen die Wirksamkeit und Sicherheit der primären und sekundären Neutropenie-Prophylaxe mit Lipegfilgrastim bei Mammakarzinom-Patientinnen, die eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten, zu untersuchen. Mit der Lipegfilgrastim-Prophylaxe waren FN und schwere Infektionen selten, Dosisreduktionen und Unterbrechungen der Chemotherapie nur bei einem kleinen Teil der Patientinnen nötig.

An der Studie nahmen erwachsene Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinom teil, die eine neoadjuvante oder adjuvante dosisdichte Chemotherapie mit hohem FN-Risiko erhielten. Außerdem wurden Patientinnen eingeschlossen, die bei moderatem Neutropenie-Risiko einer konventionellen Chemotherapie auf-grund von zusätzlichen Risikofaktoren wie einem Alter über 65 Jahren oder schweren Komorbiditäten ein hohes FN-Risiko hatten (2). In der Intent-to-Treat (ITT)-Kohorte hatten 47,3% der Patientinnen, die primärprophylaktisch mit Lipegfilgrastim behandelt wurden, ein dosisdichtes Anthrazyklin-haltiges Regime (2-wöchentliche Zyklen), 38,7% ein konventionelles 3-wöchiges Schema. 13,1% erhielten eine Chemotherapie ohne Anthrazykline, 2 Patientinnen außerdem ein Nicht-Anthrazyklin-basiertes dosisdichtes Regime. Bei Patientinnen, die Lipegfilgrastim zur Sekundärprophylaxe erhielten, war der Anteil dosisdichter Anthrazyklin-basierter Regime mit 15,4% sehr viel geringer, 69,2% erhielten ein konventionell dichtes Regime. Ein nicht Anthrazyklin-haltiges Regime erhielten 15,4% dieser Patientinnen (Abb. 1). Alle Auswertungen erfolgten für Patientinnen, die mind. eine Dosis Lipegfilgrastim erhalten hatten (ITT, n=248). 222 dieser Patientinnen erhielten Lipegfilgrastim als Primär-, 26 Patientinnen als Sekundärprophylaxe.

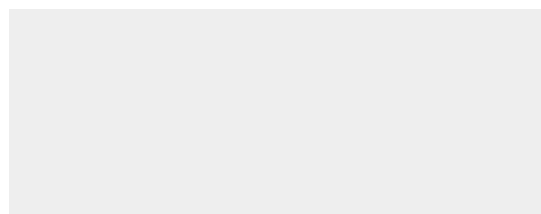
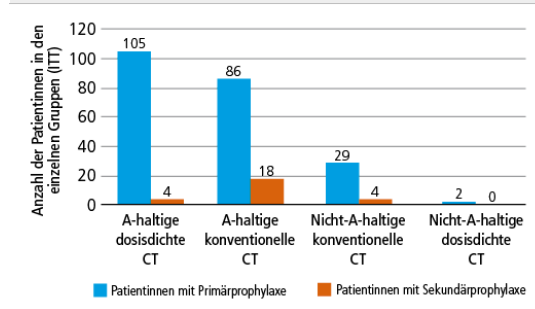


Abb. 1: Die PROTROCA-Studie untersuchte die Neutropenie-Prophylaxe mit Lipegfilgrastim in unterschiedlichen Situationen (n=248) (mod. nach (1)). A=Anthrazyklin, CT=Chemotherapie, ITT=Intent-to-Treat-Kohorte



## FN und schwere Infektionen bei jeweils 2%

Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie setzte sich zusammen aus der Rate an FN und/oder schweren Infektionen von Grad 3-4, die eine intravenöse Antibiotikagabe erforderlich machen. Die Rate an FN von Grad 3-4 lag bei Primärprophylaxe mit Lipegfilgrastim nach der ITT-Analyse bei 2,3% (5 von 222 Patientinnen) und über alle Patientinnen der ITT-Analyse hinweg bei 2,0% (5 von 248 Patientinnen, Abb. 2). Infektionen machten insgesamt 21 Patientinnen der ITT-Kohorte durch, meist erreichten diese aber nur einen Grad 1 oder 2. Schwere Infektionen traten in der Gesamt-ITT-Kohorte nur bei 5 von 248 Patientinnen (2%) auf, bei Patientinnen, die Lipegfilgrastim als Primärprophylaxe erhalten hatten, bei 4 von 222 Patientinnen (1,8%).

Abb. 2: FN (Grad 3-4) sind mit Lipegfilgrastim selten (n=248) (mod. nach (1)). ITT=Intent-to-Treat-Population

Abb. 2: FN (Grad 3-4) sind mit Lipegfilgrastim selten (n=248) (mod. nach (1))

Image not found or type unknown

## Mehrheit der Patientinnen erhielt Therapie wie geplant

Die Studie umfasste auch eine Analyse zu Dosisreduktionen oder Verzögerungen nachfolgender Chemotherapie-Zyklen nach dem Start der Behandlung mit Lipegfilgrastim. Dosisreduktionen waren nur bei 9,5% der Patientinnen notwendig, die eine Primärprophylaxe mit Lipegfilgrastim erhalten hatten, bei Sekundärprophylaxe war in keinem Fall eine Verringerung der Dosis der Chemotherapie notwendig. Eine Verzögerung des nächsten Zyklus um mehr als 3 Tage fand sich bei Primärprophylaxe bei 14,4% der Patientinnen und bei Sekundärprophylaxe bei 11,5% der Patientinnen.

Bei 38 der 248 Patientinnen der ITT-Population (15,3%) traten unerwünschte Ereignisse (AEs) auf, die auf den Wirkstoff zurückgeführt wurden. Schwere AEs im Zusammenhang mit Lipegfilgrastim wurden bei 2 Patientinnen (0,81%) berichtet. Die Art der AEs entsprach den bereits bekannten,

es traten gegenüber den in der Fachinformation dokumentierten keine neuen Toxizitäten auf (3).

### **Im Alltag bewährt**

Nach der WSG-Studie PROTROCA ist die Gabe von Lipegfilgrastim zur Neutropenie-Prophylaxe unter Alltagsbedingungen wirksam und sicher. Die FN-Raten waren in der Kohorte trotz hohem FN-Risiko niedrig und es traten selten schwere Infektionen auf. Die gewählten Therapieregime konnten in hohem Maße wie geplant durchgeführt werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH





## **Lipegfilgrastim: Malignom- und altersunabhängig wirksam und sicher**

In der Routineversorgung ist das langwirksame glykopegylierte Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)-Präparat bei Patienten mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen und auch im höheren Alter vergleichbar wirksam wie in den zulassungsrelevanten Studien. Dies zeigen die Ergebnisse der NADIR-Studie (4).

In einer zulassungsrelevanten Studie senkte Lipegfilgrastim die Häufigkeit von febrilen Neutropenien (FN) bei Chemotherapien mit hohem Risiko für schwere FN bei Brustkrebs vergleichbar effektiv wie Pegfilgrastim (5). Bei Lungenkrebs zeigte sich, dass von der prophylaktischen Gabe von Lipegfilgrastim gerade auch ältere Patienten hinsichtlich der Dauer der Chemotherapie-bedingten Neutropenien und der Häufigkeit von FN profitieren (6). Die gute Effektivität und Sicherheit bei verschiedenen soliden, aber auch hämatologischen Neoplasien – sowie beim Einsatz bei älteren Patienten – konnte in der multizentrischen, nicht-interventionellen Studie NADIR bestätigt werden (4).

Deutschlandweit konnten 2.489 Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in die Analyse eingeschlossen werden (Abb. 3), die erstmalig Lipegfilgrastim zur Prävention von schweren und febrilen Neutropenien erhielten. Das mediane Alter der Patienten lag bei 60,2 Jahren, 910 Patienten (36,6%) waren  $\geq 65$  Jahre (ältere Patienten). Zwei und mehr Komorbiditäten wiesen 1.146 (46,1%) aller Patienten und 582 (63,9%) der älteren Patienten auf. Ein Alter  $> 65$  Jahre

**Literatur:**

- (1) Wuerstlein R et al. *ESMO Breast Cancer 2019, Abstract 206P.*
- (2) Jordan K et al. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. AWMF-Registernummer: 032/054OL.*
- (3) *Fachinformation Lonquex®. Stand: April 2019.*
- (4) Fietz T et al. *Curr Med Res Opin 2018; doi:10. 1080/03007995.2018.1560200.*
- (5) Bondarenko I et al. *BMC Cancer 2013; 13:386.*
- (6) Volovat C et al. *Support Care Cancer 2016; 24:4913-20.*