



Uma dose
Uma
preocupação
a menos

accord
we make it better

O tratamento quimioterápico possui um grande potencial de induzir o paciente à condição de neutropenia.

O efeito é drástico, visto que a condição possui impacto no tratamento quimioterápico, podendo atrasar ou ainda reduzir o efeito do tratamento em questão, prejudicando a sobrevida do paciente e diminuindo o efeito dose-resposta.

A neutropenia pode ser leve, quando a contagem de neutrófilos está abaixo de $1500/\text{mm}^3$, mas o risco de infecção é muito alto na neutropenia severa ($500/\text{mm}^3$) ou profunda ($100/\text{mm}^3$), sendo os dois últimos, diagnósticos preocupantes e desfavoráveis.

Todo esse cenário clínico leva a interrupção dos ciclos quimioterápicos, devido à condição clínica do paciente que em neutropenia severa ou profunda pode chegar a óbito, como já sabemos.

Diante disso, atrasos e/ou reduções da quimioterapia precisam ser evitados, quando possível, para atingir o benefício máximo.

Também é usual a realização de antibioticoterapia profilática para reduzir a incidência de infecção bacteriana. Sobretudo as quinolonas.

É sobre a terapia medicamentosa para neutropenia em pacientes oncológicos que iremos tratar nesse material. Há uma crescente discussão na comunidade médica e farmacêutica sobre aspectos importantes para o sucesso terapêutico, sobretudo, o fator mais preocupante é a interrupção precoce ou administração falhosa dos medicamentos convencionais de terapia medicamentosa para o problema em questão que são de aplicação diária.

Sobretudo, nesse material vamos discutir a praticidade clínica de dois fármacos com princípios ativos diferentes, no entanto, similares.

Ao passo que a antibioticoterapia foi elaborada, surgiu no mercado farmacológico os medicamentos com princípio ativo filgrastim (G-CSF), que de acordo com a Anvisa possui eficácia para:

- Redução da duração da neutropenia e incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica para doenças malignas (com exceção da leucemia mieloide crônica e de síndromes mielodisplásicas);
- Redução da duração da neutropenia em pacientes sob terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea que possam estar sob um risco aumentado de desenvolvimento de neutropenia grave prolongada;
- Mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP);
- Aumento das contagens de neutrófilos e redução da incidência e duração de eventos relacionados com infecções, em períodos longos de administração de Filgrastim em pacientes com neutropenia congênita grave, cíclica, ou idiopática, com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ e histórico de infecções graves ou recorrentes.



O protocolo de administração farmacológica dos medicamentos com princípio ativo filgrastim (G-CSF) é de uma administração diária de 0,5 MIU (5 mcg)/kg/dia. O medicamento pode ser administrado por injeção subcutânea diária ou por infusão intravenosa, sendo a via subcutânea preferencial.

Os resultados com Filgrastim ocorrem já no 1º ou 2º dia, com o aumento transitório do número de neutrófilos. Porém, a grande questão é que a terapia medicamentosa não pode ser interrompida para haver efeito considerável.

Vale lembrarmos qual é o quadro físico e psicológico do paciente oncológico, que devido à situação de saúde encontra-se muita das vezes cansado e disperso. Mesmo que a administração seja realizada em ambiente hospitalar com o acompanhamento médico necessário.

Sobretudo, o tratamento quimioterápico, como já é sabido, ocasiona diversas lesões, inclusive em boca, impedindo o paciente até mesmo de se alimentar. Seu estado de saúde fica, por si, fragilizado, de tal forma que necessidades básicas (como se alimentar adequadamente) torna-se um problema.

É preciso atentar-se para a qualidade de vida do paciente, visto que se ela em condições precárias de saúde física e mental, poderá sim, com facilidade, não conseguir seguir o protocolo de administração medicamentosa prescrito pelo médico. Além disso, cada paciente possui uma situação de vida em específico. Alguns contam com acompanhamento familiar adequado, outros não.



Ainda pior é quando o paciente fica responsável pela administração do medicamento, e devido à sua situação de saúde física e mental, pode perfeitamente acontecer de falhas na aplicação, ou até mesmo ausência.

É preocupante a administração diária do medicamento já que em caso de falha, perde-se o ganho de efeito.

A intenção com a medicação é a volta do quadro clínico sem neutropenia para prosseguimento do tratamento quimioterápico.

Durante um ciclo com doses diárias de Filgrastim são administradas em média 10,6 doses.

Posteriormente, surgiu outra opção medicamentosa para os quadros de neutropenia em discussão. Dessa vez com o princípio ativo Pegfilgrastim, que é o filgrastim em uma forma peguilada.

O pegfilgrastim atua nas células hematopoiéticas ligando-se a receptores específicos da superfície celular, estimulando assim a proliferação, diferenciação, comprometimento e ativação funcional das células finais.

A grande diferença entre os medicamentos com princípio ativo Filgrastim e Pegfilgrastim é que no segundo, a dose de administração não é diária, mas única e ocorre no final de cada ciclo de quimioterapia. A dose indicada é de 6 mg.

Nesse ponto, percebemos uma grande vantagem comparativa no manejo clínico, tendo em vista que em comparação os medicamentos à base de Filgrastim possuem a desvantagem no manejo clínico devido à situação do paciente.

Como a dose é diária, pode sim, ocorrer da interrupção do tratamento. O que não acontecerá com a dose única por ciclo do medicamento à base de Pegfilgrastim.



Além disso, buscando maior conveniência, segurança e adesão ao tratamento, o médico preferencialmente optará por uma dose única para seu paciente.

E já sabemos como é desgastante e debilitante a situação de um paciente oncológico, logo qualquer promoção de conveniência e segurança é muito significativa para ele.

Para o manejo clínico a aplicação de uma dose é significativamente melhor, na prática, que a aplicação diária.

No entanto, **você pode estar se perguntando se a eficácia de Pegfilgrastim é maior ou igual ao Filgrastim**, portanto, veja:

Comparação de neutropenia febril, neutropenia grave e administração de tratamento em pacientes com câncer de mama recebendo quimioterapia adjuvante de dose densa e com suporte de pegfilgrastim ou filgrastim²

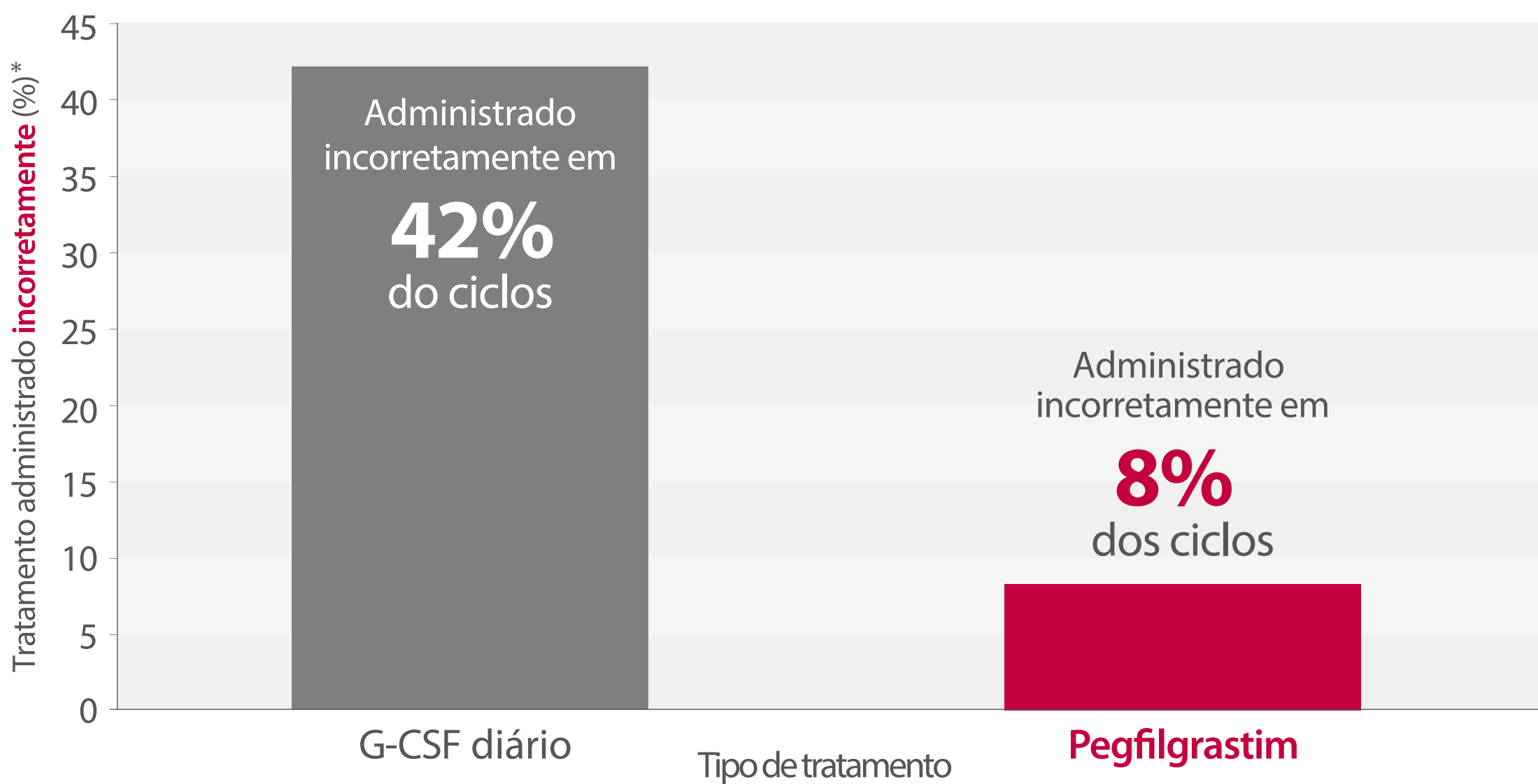
	Filgrastim n=529 (95 % CI)	Pegfilgrastim n=529 (95 % CI)	p valor
Neutropenia febril	3.4 (2.0–5.3 %)	4.3 (2.8–6.4 %)	0.500
Neutropenia grave	32.3 (28.4–36.5 %)	10.4 (7.9–13.3 %)	<0.001
Atrasos no tratamento (> 2 dias)	42.0 (37.7–46.3 %)	27.6 (23.8–31.6 %)	<0.001
Redução de dose	18.5 (15.3–22.1 %)	10.8 (8.3–13.7 %)	<0.001

A partir desse estudo comparativo, conclui-se que os pacientes que receberam pegfilgrastim tiveram uma taxa significativamente mais baixa de neutropenia grave, bem como a redução da dose ou atraso do tratamento, atingindo assim a densidade de dose mais alta.

Ou seja, além da facilidade no manejo clínico, conveniência para o paciente, o pegfilgrastim promove uma menor preocupação com o risco de neutropenia quando comparado aos medicamentos com princípio ativo filgrastim.

Um estudo observacional multicêntrico realizado na Itália, constatou que em 42% dos casos filgrastim é administrado de forma incorreta. O principal erro ocorre no tempo de administração que nessa porcentagem dos pacientes não foi respeitado.

Estudo observacional multicêntrico de 72 horas para avaliar a adesão às diretrizes na prática oncológica na Itália⁴



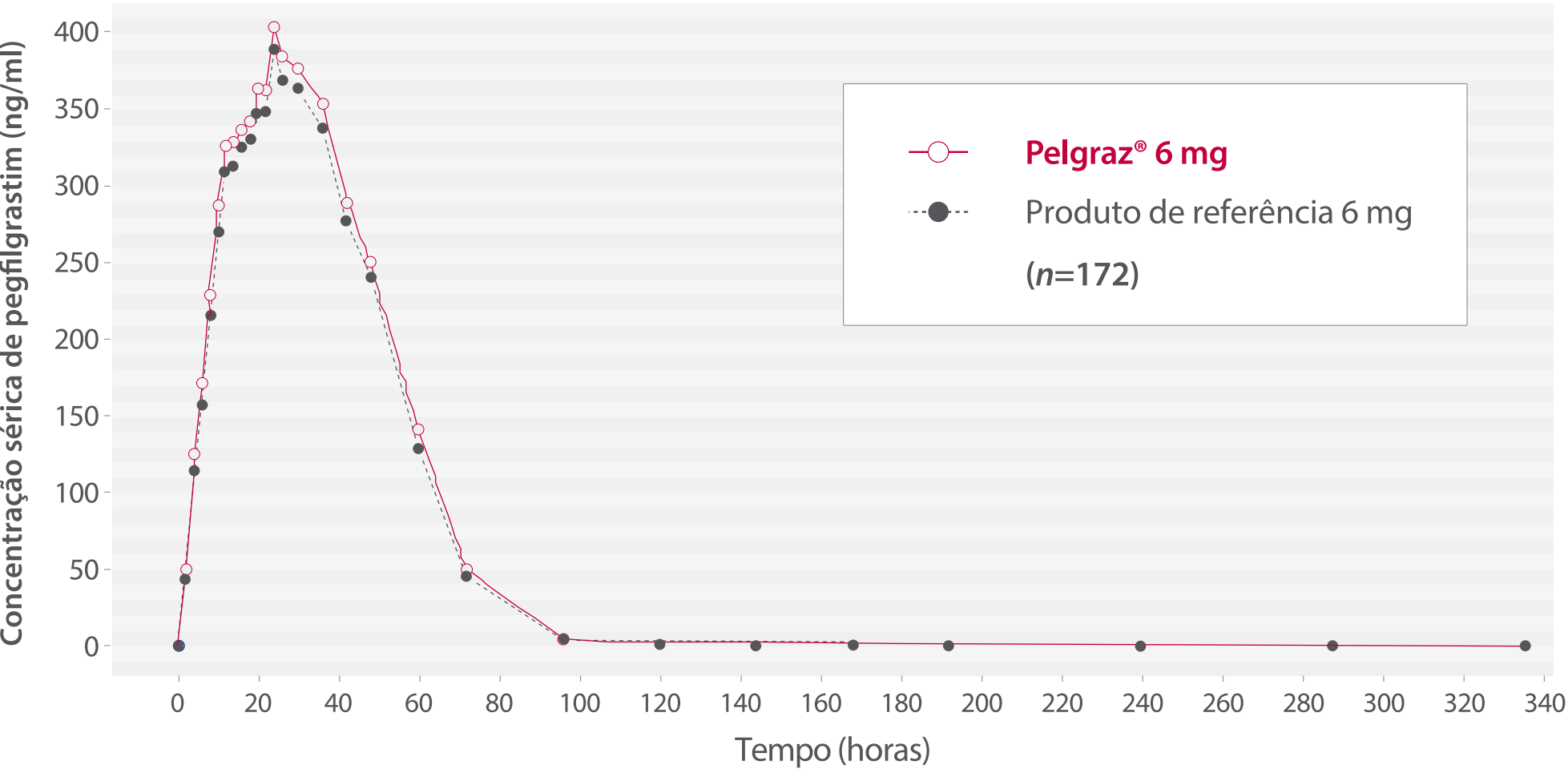
*Administrado incorretamente - definido como tratamento que começou depois do recomendado 24 – 72 horas

Portanto, você poderá optar pela melhor escolha para o seu manejo clínico, a sobrevida e conforto do seu paciente.

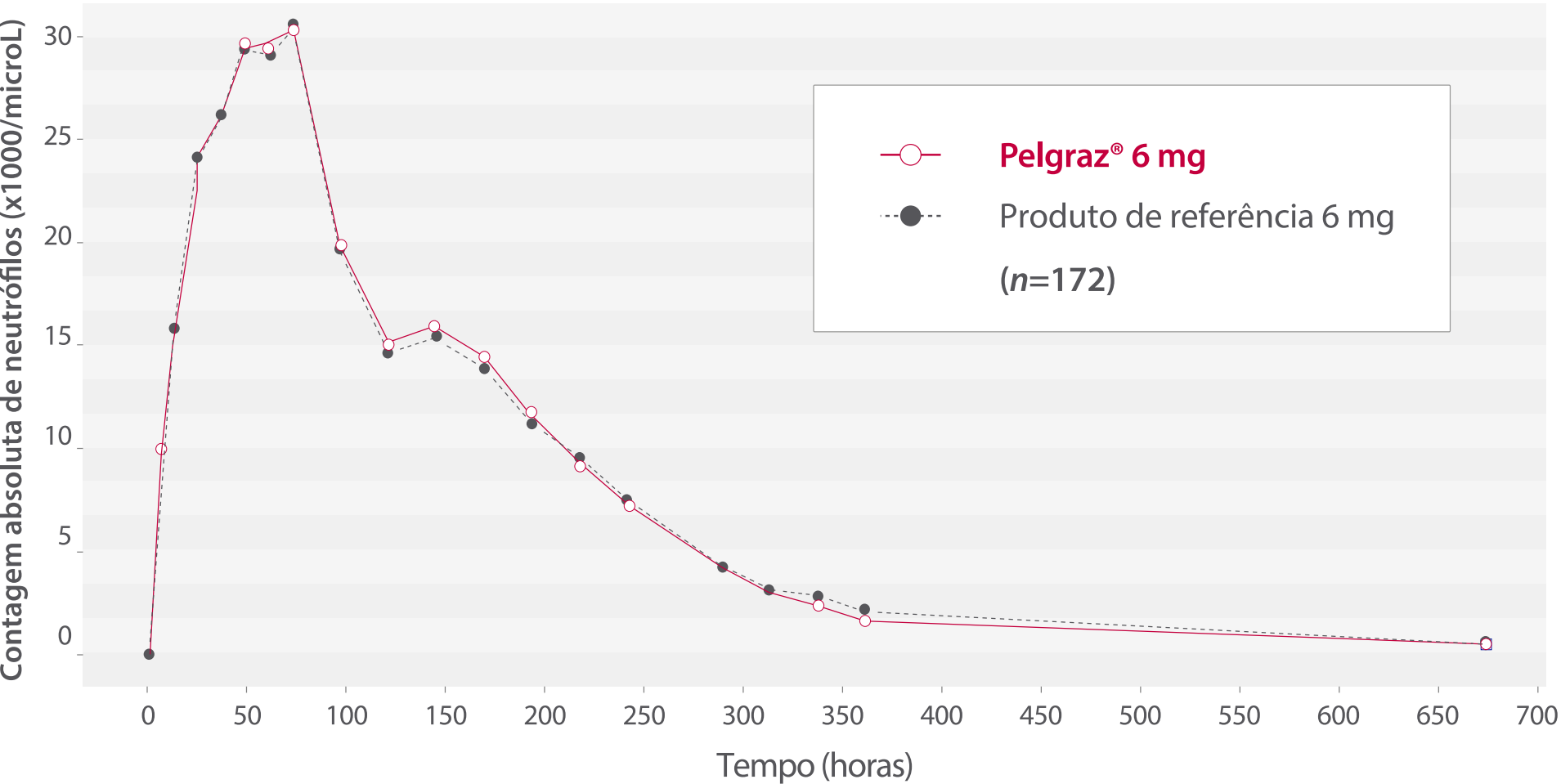
Os benefícios do uso do pegfilgrastim para as indicações solicitadas foram estabelecidos pelo produto comparador Neulastim®. Foi feito um exercício de comparabilidade abrangente entre o produto Pelgraz® e o comparador Neulastim® que demonstrou não haver diferenças significativas entre o perfil de qualidade, eficácia e segurança dos produtos, permitindo a conclusão positiva sobre avaliação benefício-risco.

Essa afirmação decorre do estudo comparativo [5][6] entre Pelgraz e o medicamento de referência. Veja o gráfico:

Perfil de estudo de farmacocinética (PK) Pelgraz® 5
Perfis de tempo de concentração sérica média aritmética de pegfilgrastim após administração subcutânea de 6 mg Pelgraz® ou com o produto de referência



Perfil de estudo de Farmacodinâmica (PD) Pelgraz® 5
Tempo médio aritmético de contagem de neutrófilos ajustado na linha de base após 6 mg de Pelgraz® ou com o produto de referência



Concluiu-se que quando comparados em um estudo de grupo amostral com 404 indivíduos que Pelgraz não apresenta diferença significativa quanto aos perfis de segurança do medicamento e também imunogenicidade.

Pelgraz é bioequivalente ao medicamento de referência.

Portanto, sendo Pelgraz uma escolha segura não apenas devido às vantagens clínicas do medicamento com princípio ativo pegfilgrastim, mas também a segurança indicada pela bioequivalência do medicamento.

Em nossa prática clínica, o maior desejo é que nossos pacientes tenham acesso ao melhor medicamento, que traga maior conforto, e também seja mais acessível, não é mesmo?

Não restam dúvidas de que a escolha por **Pelgraz é além de segura, prática e acessível. Em totalidade, Pelgraz atende melhor o seu paciente!**



Referências Bibliográficas

1. Chirivela I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114:479-484.
2. 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.
3. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Annals of Oncology.* 2002; 13(6): 903-909.
4. 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.
5. Singh I, Patel A, Patel R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence study of a pegfilgrastim biosimilar INTP5 in healthy subjects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3620-x>.
6. Desai K, Catalano T, Rai G, et al. Confirmation of Biosimilarity in a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study in Healthy Volunteers for an Analytically Highly Similar Pegfilgrastim. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2016; 5(5): 354-363.
7. <https://doi.org/10.1186/s40164-018-0114-9> (accessed 11.09.2018).
8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
9. <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/leucopenias/neutropenia>
10. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/pelgraz-r-pegfilgrastim-novo-registro>
11. <https://consultaremedios.com.br/pegfilgrastim/bula>

accord
we make it better

A marca comercial Pelgraz® é usada sob licença da Apotex Inc.

accord

Avenida Guido Caloi, 1985- G-01
Jd. São Luis - São Paulo/SP
CEP 05802-140

www.accordfarma.com.br