



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-LIPEGFILGRASTIM/V1/18032015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lipegfilgrastim (Lonquex[®])

Fecha de publicación: 18 de marzo de 2015

Lipegfilgrastim está indicado en la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia (QT) citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

La QT citotóxica por su acción supresora del sistema hematopoyético, produce neutropenia, considerada la mayor toxicidad limitante de dosis de estos medicamentos. El retraso o abandono del tratamiento debido a la neutropenia puede comprometer los resultados terapéuticos.

La neutropenia y en última instancia sus potenciales consecuencias, como fiebre e infecciones, dan lugar a una mayor hospitalización de los pacientes, consumo de antibióticos, y un mayor riesgo de mortalidad.

En un estudio prospectivo observacional en Europa en 444 pacientes con cáncer de mama, la incidencia de fiebre neutropénica (FN) fue del 6% y la incidencia de neutropenia de grado 4 o neutropenia grave (NG) del 34%. En 305 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) la incidencia de FN fue del 22% y en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) del 15%. La incidencia de NG fue del 54% en LNH y del 40% en LH (1). Estos porcentajes dan idea de la magnitud del problema especialmente si tenemos en cuenta que el riesgo ajustado de mortalidad en pacientes con cáncer y QT con FN es al menos 15% mayor que el de aquellos pacientes sin FN (2).

Desde los años noventa han ido apareciendo en el mercado diferentes medicamentos que tienen como principio activo factor estimulante de colonias granulocíticas para proteger a los pacientes a riesgo de desarrollar FN. En el año 1991 se autorizó la primera molécula de filgrastim recombinante hG-CSF, comercializada con el nombre de Neupogen[®]. Desde entonces se han autorizado como medicamentos biosimilares otros que contienen filgrastim obtenido por tecnología recombinante (Nivestim[®], Ratiograstim[®], Zarzio[®] y recientemente Grastofil[®]). Lenograstim se autorizó en 1997 con el nombre de Granocyte[®].

El factor estimulante de colonias granulocíticas ó G-CSF ó FEC es una glicoproteína que posee el organismo de manera natural compuesta por una única cadena polipeptídica de 174-177 aminoácidos que están glicosilados en el aminoácido treonina133. Esta glicoproteína regula la proliferación y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea, libera neutrófilos maduros a la sangre periférica, es un regulador de la granulopoyesis actuando en diferentes etapas del desarrollo de las células mieloides, y favorece las funciones del neutrófilo maduro como la quimiotaxis, la fagocitosis y el metabolismo oxidativo. Su acción se produce mediante la unión a un receptor de alta afinidad.

El riesgo de FN depende de una variedad de factores, como el tipo de tumor, la QT, y factores relacionados con el paciente. Los pacientes que experimentan un episodio de FN tienen un mayor riesgo de tener episodios subsiguientes.

Se recomienda el uso de los factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF o FEC) en regímenes con un riesgo de FN $\geq 20\%$ (cáncer de mama, linfomas, leucemias) y en regímenes donde el mantenimiento de la dosis condiciona el pronóstico de la patología; por ejemplo TAC (docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida) o CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona).

LIPEGFILGRASTIM (LONQUEX[®])

Lonquex[®] es una solución para inyección en jeringa precargada que contiene lipegfilgrastim, una molécula de filgrastim (r-met-HuG-CSF) de 19 KDa producida en *E.coli* unida covalentemente a una molécula pegilada de polietilenglicol de 20KDa. Existe otro medicamento en el mercado cuya molécula también es filgrastim pegilado o pegfilgrastim, cuyo nombre comercial es Neulasta[®]. Tanto lipegfilgrastim como pegfilgrastim presentan la ventaja frente a la molécula de filgrastim no pegilado de ser administrados vía subcutánea (SC) 24 horas después de la QT una única vez durante el ciclo de quimioterapia, mientras que el filgrastim se administra diariamente desde las 24 horas después de completada la QT hasta la recuperación del nadir, o hasta alcanzar un determinado umbral, generalmente durante 7 días (pudiendo llegar a un máximo de 14 días). Por tanto, la pegilación confiere una semivida más larga al medicamento, lo que permite su administración SC una única vez por ciclo de QT frente a la dosificación diaria de filgrastim, lo que redundaría en una pauta más cómoda para el paciente.

El desarrollo clínico consta de seis ensayos clínicos; tres estudios en voluntarios sanos, un estudio fase II de búsqueda de dosis y dos estudios fase III en pacientes con tumores malignos.

Farmacología

Los resultados obtenidos en los estudios de farmacología sugieren un perfil de absorción de lipegfilgrastim más sostenido comparado con la misma dosis de pegfilgrastim. Lipegfilgrastim tiene una vida media 10 horas más prolongada que pegfilgrastim en voluntarios sanos. La eliminación más lenta en lipegfilgrastim se refleja en valores de vida media más largos para lipegfilgrastim que con pegfilgrastim, dando lugar a una exposición acumulada de medicamento entre 56% y 64% más alta para lipegfilgrastim y un pico de exposición entre 22% a 36% más alto para lipegfilgrastim que pegfilgrastim. Este mayor tiempo de exposición podría traducirse en una duración más prolongada de la acción de lipegfilgrastim, si bien el comportamiento farmacológico no parece traducirse en beneficio clínico adicional.

Eficacia

La eficacia de lipegfilgrastim se basa principalmente en los resultados de dos estudios pivotales en pacientes con cáncer de mama (XM22 03) y de pulmón (XM22 04) que recibieron QT mielotóxica.

El estudio pivotal XM22-03 incluyó mujeres con cáncer de mama tratadas con doxorubicina y docetaxel no tratadas previamente con QT. Fue un ensayo aleatorizado, doble ciego de no-inferioridad de lipegfilgrastim frente a pegfilgrastim (3). La incidencia esperada de FN en estas pacientes era superior al 20%, lo que justificaría el uso de G-CSF. La variable principal de eficacia fue la duración de la neutropenia grave (DNG) en el ciclo 1. El 74% de las pacientes en ambos brazos recibían QT en adyuvancia y el resto como tratamiento metastásico. La duración media de la NG en las pacientes tratadas con pegfilgrastim fue $0,8 \pm 0,9$ días y $0,7 \pm 0,9$ días para las que recibieron lipegfilgrastim (análisis de regresión de Poisson: IC95% CI de $-0,498$ a $0,062$;

$p=0,1260$), demostrándose la no-inferioridad de lipegfilgrastim para la variable principal de eficacia DNG en el ciclo 1. Además, el 48,9% de las pacientes tratadas con pegfilgrastim y el 56,4% de las que recibieron lipegfilgrastim no tuvo ningún episodio de NG en el ciclo 1. No se observaron diferencias significativas en las variables secundarias de eficacia entre ambos tratamientos.

El estudio pivotal XM22-04 (no publicado) comparó lipegfilgrastim frente a placebo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico IIb/IV que no habían recibido QT previa, tratados con etopósido y cisplatino.

Aunque la asociación etopósido + cisplatino no se considera tratamiento de elección en la Unión Europea en este momento, la incidencia de FN esperada con esta combinación es mayor que la que se esperaría con el tratamiento actualmente establecido (cisplatino + citostático de tercera generación, como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina e irinotecan). No obstante y dado que la incidencia esperada de FN para etopósido + cisplatino es del 8-18%, el uso de placebo parece justificado desde un punto de vista ético. La variable principal de este estudio fue la incidencia/tasa de FN en el ciclo 1, siendo el objetivo del estudio la demostración de la superioridad de lipegfilgrastim frente a placebo.

El 16,8% de los pacientes en la rama placebo y 14% de los pacientes en el brazo de lipegfilgrastim estaban con tratamiento adyuvante, el resto con tratamiento por metástasis. El ensayo no demostró diferencias estadísticamente significativas en la variable principal, (incidencia de la FN en el ciclo 1), aunque las diferencias fueron numéricamente favorables a lipegfilgrastim para la incidencia/tasa de FN: 2,4% lipegfilgrastim vs. 5,6% placebo [6 vs. 7 pacientes] $p=0,1151$). La incidencia de FN en el grupo de lipegfilgrastim fue aproximadamente la mitad de la del grupo tratado con placebo y se observaron resultados estadísticamente mejores para lipegfilgrastim en la mayoría de las variables secundarias de eficacia.

El análisis de eficacia combinando ambos estudios muestra resultados similares a los de los estudios individuales.

En ambos estudios pivotaes se excluyeron pacientes con alteración de la función renal y hepática, por lo que la información que hay disponible de la eficacia de lipegfilgrastim en estos pacientes es muy limitada.

Seguridad

Un porcentaje significativo de las reacciones adversas observadas en ambos estudios pivotaes podría explicarse por las enfermedades de base y el tratamiento de QT que recibían los pacientes (alopecia, náuseas, vómitos, astenia, diarrea, neutropenia y leucopenia).

En los estudios en los que se comparaba pegfilgrastim con lipegfilgrastim la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas con G-CSF, fue ligeramente superior en el grupo tratado con lipegfilgrastim (dolor óseo 13,9% vs. 9,9%; mialgias 8,9% vs. 5,9% y cefalea 8,9% vs. 5,0%). Estas reacciones adversas también fueron más frecuentes para lipegfilgrastim en comparación con placebo (dolor óseo 2,0% vs. 0,8%; artralgias 2,4% vs. 1,6%; dolor de espalda 3,6% vs. 1,6% y cefalea 3,6% vs. 3,2%).

En cuanto a las alteraciones de los parámetros de laboratorio, la mayoría de las que se observaron fueron las que ya se conoce que se asocian al tratamiento con G-CSF. Sin embargo, hubo más casos de trombocitopenia, aumento de LDH y alteraciones de la función hepática, hipopotasemia, y anemia que requirieron transfusiones o administración de eritropoyetinas en el grupo de lipegfilgrastim que en el de pegfilgrastim o placebo.

Los datos sobre la presencia de anticuerpos anti-lipegfilgrastim indican una baja frecuencia para los pacientes tratados con

lipegfilgrastim (2,76%) que es similar a la de los tratados con pegfilgrastim (3,72%) y placebo (2,48%).

La principal incertidumbre relacionada con la seguridad de lipegfilgrastim se refiere al potencial incremento de riesgo de progresión de la enfermedad de base y la mortalidad que se observó en el estudio XM22-04 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. En este estudio la tasa de mortalidad al final del periodo de seguimiento (día 85) en el grupo de Lonquex[®] aunque era numéricamente más alta, no fue estadísticamente significativa respecto al grupo de placebo (7,2% para placebo vs. 12,5% para lipegfilgrastim) los acontecimientos adversos de progresión de la enfermedad fueron 13,6% para placebo vs. 19,4% para lipegfilgrastim y los acontecimientos adversos de progresión de la enfermedad que llevaron a la muerte fueron del 1,6% para placebo vs. 5,6% para lipegfilgrastim. La descripción disponible de los casos no proporciona, en general, suficiente información sobre la naturaleza de estos acontecimientos que permitan evaluar la asociación causal entre estos casos y lipegfilgrastim.

En el ensayo de cáncer de mama no hay datos de progresión de la enfermedad: a un año no se observó un aumento de la mortalidad con lipegfilgrastim, como era de esperar dada las características de las pacientes del ensayo (74% tratamiento adyuvante del cáncer de mama).

Con el fin de aclarar cualquier duda sobre este efecto, la Compañía debe llevar a cabo un ensayo post-autorización de tres ramas que compare lipegfilgrastim con placebo y pegfilgrastim en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que reciban QT moderadamente citotóxica (riesgo de FN <20%). El estudio deberá recoger datos comparativos que incluyan detalles de los casos de progresión de la enfermedad de base así como si llevan mortalidad asociada.

DISCUSIÓN

Lipegfilgrastim no se presenta como un biosimilar a pegfilgrastim, sino que es una molécula distinta y estructuralmente diferente de cualquier otro filgrastim pegilado y por tanto se considera una sustancia activa nueva.

Sin embargo, ambas moléculas tienen la misma indicación terapéutica "Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos)". Otros medicamentos que tienen como principio activo filgrastim y lenograstim también comparten esta indicación, aunque estos últimos tienen indicaciones más amplias.

En la práctica diaria se emplean los diferentes G-CSF para la prevención de la neutropenia y la FN, sin que las guías de práctica clínica o recomendaciones se decanten por ningún medicamento en particular por razones de eficacia o seguridad, más allá de las consideraciones relacionadas con la mayor comodidad para el paciente y adaptabilidad al Sistema Sanitario (4).

Los resultados obtenidos en los estudios de farmacología muestran una mayor exposición acumulada y un pico de exposición más alto con lipegfilgrastim que con pegfilgrastim.

En cuanto a la eficacia, una posible explicación de que los porcentajes hallados al evaluar el objetivo principal no alcanzaran diferencias estadísticamente significativas con el placebo en el estudio XM22 04 podría ser la baja tasa de incidencia de FN esperada en estos pacientes (<20%) y la exclusión de pacientes de alto riesgo del estudio.

En general, lipegfilgrastim y pegfilgrastim comparten los apartados de advertencias y reacciones adversas de la Ficha Técnica.

La reacción adversa más característica a corto plazo es el dolor musculoesquelético. A largo plazo se han descrito alteraciones en el bazo, desde esplenomegalia asintomática a rotura esplénica, reacciones adversas pulmonares, crisis hemolíticas en pacientes con anemia falciforme, dolor musculoesquelético y disuria.

En ambas moléculas se producen alteraciones analíticas como elevaciones de la fosfatasa alcalina, LDH y ácido úrico, a veces incluso de transaminasas que generalmente son reversibles y de moderada intensidad.

Ambas moléculas pueden promover el crecimiento de células mieloides y células no mieloides in vitro. La seguridad y la eficacia de estos medicamentos no se han estudiado en pacientes con leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda y por tanto no debe ser usado en estos pacientes.

Existen dudas sobre la relación entre la administración de G-CSF recombinantes y un incremento del riesgo de progresión tumoral en pacientes con cáncer tratados con QT citotóxica. Con los datos disponibles no está claro cuál es el impacto que la histología tumoral, factores de riesgo de progresión (edad avanzada, ECOG...), la toxicidad concomitante de los antineoplásicos y el tratamiento con G-CSF tienen sobre el riesgo de progresión. A lo largo del desarrollo se ha encontrado que cada molécula pegilada tiene diferente comportamiento respecto al perfil farmacocinético y farmacodinámico, reafirmando así la singularidad de cada medicamento.

A pesar de que la población incluida en el estudio en pacientes con CPNM en la práctica clínica habitual no es comúnmente tratada como se hace en el ensayo clínico, la principal incertidumbre relacionada con la seguridad de lipegfilgrastim se refiere al potencial incremento de riesgo de progresión de la enfermedad de base y la mortalidad a tres meses que se observó en el ensayo clínico pivotal en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, lo que ha requerido la realización de un ensayo clínico postautorización que deberá finalizar antes de junio de 2017 (5).

Tanto lipegfilgrastim como pegfilgrastim tienen limitado su uso en niños, tampoco se debe administrar estos medicamentos a pacientes pediátricos que reciban altas dosis de quimioterapia (1,5).

Es importante tener en cuenta la posibilidad de reactividad cruzada entre los medicamentos que contienen filgrastim, por tanto lipegfilgrastim no puede ser considerado una alternativa a otros medicamentos cuando estos no se pueden administrar o no funcionan adecuadamente por problemas de hipersensibilidad de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Lipegfilgrastim es la segunda molécula pegilada de filgrastim en el mercado, y se presenta como una alternativa al medicamento ya autorizado, sin que muestre aportar más ventajas en la práctica clínica que disponer de una opción más en el arsenal terapéutico.

Existen incertidumbres anteriormente descritas respecto al potencial efecto de lipegfilgrastim sobre la progresión de la enfermedad de base, hecho que ha sido observado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Aunque no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia de lipegfilgrastim y sus alternativas terapéuticas, las incertidumbres observadas en su perfil de

seguridad, sobre todo en cáncer de pulmón no microcítico, han de ser consideradas junto con otros criterios clínicos y de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica de Lonquex®:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002556/WC500148380.pdf
2. Pettengell R, Schwenkgle M, Leonard R, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2008;16:1299-309.
3. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010; 116 (23): 5555-63.
4. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P., 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
5. EPAR de Lonquex® disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf
6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of cancer. 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.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Cristina Castilla

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer. Murcia

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Ricardo Cubedo

Oncólogo médico. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

Subdirección de C. de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Hematología y Hemostasia, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.