

# Lipegfilgrastim

## LONQUEX® (Teva)

### RESUMEN

*El lipegfilgrastim (Lonquex®) es una forma glucosilada del pegfilgrastim, un derivado del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Ha sido autorizado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos); en este sentido, el lipegfilgrastim ha demostrado no ser inferior al pegfilgrastim en esta indicación. El nuevo medicamento presenta una buena tolerabilidad general, siendo el dolor óseo y muscular el evento adverso más común, generalmente de intensidad leve a moderada y susceptible de tratamiento analgésico convencional. Como ocurre con todos los estimulantes de colonias utilizados en terapéutica oncológica, el principal aspecto de seguridad es el riesgo teórico de que se potencie la progresión tumoral en alguno de los pacientes, dado que, al fin y al cabo, estos fármacos potencian la proliferación celular, bien es cierto que de forma muy selectiva. En cualquier caso, esta relación de riesgo no ha podido ser demostrada, por el momento, en la práctica clínica.*

### NEUTROPENIA

La neutropenia implica una reducción del recuento sanguíneo de leucocitos neutrófilos. Si tal reducción es intensa puede implicar un notable incremento del riesgo y la gravedad de padecer infecciones por diversos microorganismos (particularmente bacterias y hongos), tanto habitualmente patológicos como oportunistas (que solo adquieren la condición de patológicos en pacientes con deterioro de su sistema inmune), que pueden provocar la aparición de fiebre (neutropenia febril) si la infección es grave.

Los **neutrófilos** o **granulocitos** constituyen la principal defensa orgánica frente a las infecciones bacterianas y fúngicas. De hecho, otro de los principales mecanismos defensivos orgánicos – la inflamación – resulta ineficaz en estos casos. La gravedad de la neutropenia se relaciona con el riesgo relativo de infección y ésta con el recuento de neutrófilos, estimándose como leve para recuentos de 1000-1500/ $\mu$ L, moderado entre 500 y 1000, y grave por debajo

de 500/ $\mu$ L. En este último caso, la flora microbiana endógena (boca, intestino, mucosa vaginal, etc.) puede tornarse patológica para el propio individuo, provocando graves infecciones. Incluso, si el recuento desciende por debajo 200/ $\mu$ L, puede quedar anulada la respuesta inflamatoria. Obviamente, la neutropenia aguda y grave predispone a infecciones rápidamente fatales (particularmente, neumonía y septicemia), aunque también inciden en el riesgo de infecciones la integridad de la piel y las mucosas, la irrigación tisular y el estado nutricional del paciente.

Existen numerosas formas de **neutropenia primaria** (causada por defectos intrínsecos de los mielocitos o de sus células precursoras): anemia aplásica, neutropenia idiopática crónica, neutropenia cíclica, mielodisplasia, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de Kostmann (neutropenia congénita grave), etc. Por su parte, las formas más comunes de **neutropenia secundaria** están ligadas a quimioterapia citotóxica, radioterapia o ciertos fármacos; alcoholismo, trastornos de inmunodeficiencia

adquirida (SIDA, etc.), reemplazo de la médula ósea por cáncer o mielofibrosis; deficiencia crónica de ácido fólico o cobalaminas, etc.

En particular, la neutropenia inducida por fármacos es una de las causas más comunes de neutropenia. Los fármacos pueden reducir la producción de neutrófilos por mecanismos tóxicos, de idiosincrasia o de hipersensibilidad, o por aumento de la destrucción de neutrófilos periféricos mediante mecanismos inmunitarios. Aunque la supresión de la producción medular causada por fármacos antineoplásicos citotóxicos o por radioterapia es una de las causas más comunes de neutropenia grave, pero no es el único caso entre los medicamentos, ya que también se ha observado con algunos agentes antipsicóticos (como la clozapina). Sólo el mecanismo tóxico provoca neutropenia relacionada con la dosis (de hecho, en muchos casos puede controlarse la neutropenia reduciendo la dosis del fármaco sin tener que suspender su administración), mientras que las reacciones idiosincrásicas son impredecibles y se producen con una amplia variedad de fármacos. Las reacciones de hipersensibilidad son raras (fenitoína, fenobarbital, etc.). La neutropenia de mecanismo inmunitario inducida por fármacos (penicilinas, propiltiouracilo, etc.) suele persistir alrededor de 1 semana después de la suspensión del fármaco.

Los denominados **factores de crecimiento mielocítico** o **factores estimulantes de colonias** (*colony-stimulating factors, CSF*) inducen la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de granulocitos y macrófagos. Se subdividen en:

- G-CSF: factor estimulante de granulocitos.
- M-CSF: factor estimulante de macrófagos.
- GM-CSF: factor estimulante de granulocitos-macrófagos.

- Multi-CSF: factor multifuncional (conocido también como interleucina 3, IL-3).

La denominación indica claramente el tipo de células sobre las que actúan *in vitro* pero, a diferencia de otros factores estimulantes celulares como la eritropoyetina, los CSF no influyen únicamente en la diferenciación y maduración de células de la serie blanca, sino que también intervienen en la actividad funcional de las células maduras. Por tanto, no es fácil separar su acción de la de otras citocinas e inmunomoduladores, particularmente la interleucina 2 (IL-2) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ); en este sentido, la diferencia más importante es que la influencia de los CSF sobre el material genético se traduce primordialmente en replicación, mientras que la acción de los inmunomoduladores se traduce en expresión genética (síntesis de proteínas), siendo la replicación del ADN un fenómeno secundario. En realidad, habría que considerar a todas estas sustancias como integrantes de una red compleja de mensajeros moleculares que regulan el sistema inmunitario. Puesto que una de las acciones de las citocinas es estimular la producción de otras citocinas, el efecto final en el organismo puede ser bastante diferente del que podría predecirse de su comportamiento *in vitro*.

Todos los CSF tienen muchos rasgos comunes en su estructura molecular y en el mecanismo básico de acción. Su producción natural no parece estar relacionada directamente con el recuento leucocitario, ya que en condiciones normales los niveles sanguíneos de CSF son muy bajos, independientemente de las cifras de neutrófilos o macrófagos, pero aumentan considerablemente cuando hay una infección bacteriana.

De los cuatro tipos de CSF, sólo se han comercializado dos, uno de tipo GM-CSF (molgramostim, cuya comercialización se suspendió en 2004) y el G-CSF (filgrastim y lenograstim).

Los CSF naturales son glucoproteínas. La glucosilación de la molécula se consigue con cierta

comodidad en los productos derivados de células eucarióticas, pero se suele omitir por razones tecnológicas en los derivados de cultivos bacterianos. Sin embargo, la acción fisiológica depende exclusivamente de la cadena proteínica, por lo cual no parecen existir diferencias de acción entre el **filgrastim** (proteína) y el **lenograstim** (glucoproteína idéntica al G-CSF natural). Las diferencias entre la glucoproteína y la fracción proteínica pura son más bien de tipo farmacocinético y no suelen ser importantes (*Fernández del Pozo, 2011*).

Sin embargo, la semivida de eliminación de filgrastim y del lenograstim oscila entre 1,5 h (infusión IV) y 3,5 h (sc), por lo que requiere una administración diaria en infusión intravenosa continua (30 minutos) o, lo que es más habitual, inyección subcutánea.

La necesidad de administrar diariamente el tratamiento llevó al desarrollo de formas farmacotécnicas que facilitasen una menor frecuencia de administración y de ahí surgió el pegfilgrastim y, posteriormente, el lipegfilgrastim. El **pegfilgrastim** es un conjugado químico de filgrastim con una única cadena polimérica de polietilenglicol (PEG). La conjugación hace que el filgrastim presente un peso molecular excesivamente grande como para permitir que sea filtrado en los glomérulos renales, lo que impide que pueda ser eliminado por vía renal, siendo la única vía de aclaramiento el metabolismo celular de los propios neutrófilos. Por otro lado, dado que en los pacientes neutropénicos este aclaramiento será menor (hay menos neutrófilos) que en los sujetos sanos, ello determina que la eliminación del pegfilgrastim está hasta cierto punto autorregulada, facilitando elevadas concentraciones de pegfilgrastim durante la fase más intensa de neutropenia, pero reduciendo dichas concentraciones a medida que la población de neutrófilos se normaliza.

La diferencia de respuesta hematólogica entre G-CSF y GM-CSF no parece tener gran relevancia clínica. Como es de esperar, el G-CSF produce sobre todo incremento de neutrófilos. Sólo a dosis altas se ve un

aumento de macrófagos, mientras que el recuento de eosinófilos no se ve afectado. El GM-CSF produce un aumento importante de neutrófilos, pero aumentan de forma paralela los macrófagos y los eosinófilos. El resto de tipo de leucocitos no se modifica en ningún caso.

En teoría, habría que usar G-CSF en situaciones caracterizadas por neutropenia, mientras que la utilidad del GM-CSF (y de otros factores más polivalentes, como el multi-CSF) estaría en casos de disfunción de la médula ósea que provocase una carencia leucocitaria de tipo más general. En la práctica, el único tipo que se utiliza son los G-CSF (filgrastim y sus derivados, y lenograstim), mientras que el único GM-CSF inicialmente comercializado (molgramostim), ya no lo está.

---

## ACCIÓN Y MECANISMO

---

El lipegfilgrastim es una forma glucosilada del filgrastim, el cual es un derivado de origen recombinante no glucosilado del *factor estimulante de colonias de granulocitos* (G-CSF) humano, una glucoproteína que regula la producción y la liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. El lipegfilgrastim se une al receptor del G-CSF humano, al igual que el filgrastim y el pegfilgrastim; en este sentido, el lipegfilgrastim la afinidad hacia el receptor de G-CSF es similar a la del pegfilgrastim, con unas constantes de disociación de 481 y 516 nM, respectivamente.

Ha sido autorizado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

---

## ASPECTOS MOLECULARES

---

El lipegfilgrastim es una forma glucosilada del pegfilgrastim, el cual es el resultado de la unión de

con una única molécula de metoxipoli-etilenglicol (PEG) con filgrastim. La glucosilación se produce mediante un enlazador constituido por glicina, ácido *N*-acetilneuramínico y *N*-acetilgalactosamina, al sitio natural de O-glucosilación del G-SCF (Thr<sub>134</sub>). La masa molecular del lipegfilgrastim es de aproximadamente 39 kDa, de la cual la fracción proteica (filgrastim) constituye aproximadamente la mitad (18,8 kDa). Mientras que el filgrastim es un análogo recombinante no glucosilado del G-CSF humano (N-metionil-G-CSF; *r met-Hu-G-CSF*) de acción relativamente breve (por lo que requiere una administración diaria), tanto el pegfilgrastim como el lipegfilgrastim son formas de acción sostenida debido a una reducción de la eliminación renal, lo que permite una única administración por cada ciclo de quimioterapia. La semivida de eliminación del filgrastim es de 3-4 horas, mientras que la del lipegfilgrastim es de unas 30 horas.

La conjugación con PEG hace que el filgrastim presente un peso molecular excesivamente grande como para permitir que sea filtrado en los glomérulos renales, lo que impide que pueda ser eliminado por vía renal, siendo la única vía de aclaramiento el metabolismo celular de los propios neutrófilos. Por otro lado, dado que en los pacientes neutropénicos este aclaramiento será menor (hay menos neutrófilos) que en los sujetos sanos, ello determina que la eliminación del pegfilgrastim está hasta cierto punto autorregulada, facilitando elevadas concentraciones de pegfilgrastim durante la fase más intensa de neutropenia, pero reduciendo dichas concentraciones a medida que la población de neutrófilos se normaliza.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del lipegfilgrastim han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada, mediante

dos ensayos principales de fase III (confirmatorios de eficacia y de seguridad), multicéntricos, multinacionales (Rusia, Ucrania y otros países europeos), aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo o con un comparador activos (pegfilgrastim). En ambos se utilizaron las mismas dosis de lipegfilgrastim y de pegfilgrastim (6 mg, sc).

En el primero de los estudios (XM22-03; *Bondarenko, 2013*) se comparó lipegfilgrastim y pegfilgrastim en un grupo de 202 pacientes con cáncer de mama (estadios II, III o IV, entre 5,3 y 6,1 meses después del diagnóstico), no tratadas anteriormente con quimioterapia y con un recuento de neutrófilos  $\geq 1500/\mu\text{L}$ . Las pacientes comenzaron a recibir ciclos de tres semanas de quimioterapia citotóxica y a partir del primero de ellos (y durante un máximo de cuatro) recibieron el segundo día una dosis de lipegfilgrastim o de pegfilgrastim. La edad promedio de las pacientes era de 51 años (7%  $\geq 65$  años) y tenían un peso medio de 73 kg. Como variable primaria se determinó la duración media de los episodios de neutropenia grave (definida como un recuento de menos de 500 células/ $\mu\text{L}$ ) durante el primer ciclo de quimioterapia.

Los resultados mostraron una duración media de la neutropenia grave en el primer ciclo de quimioterapia de 0,7 días (lipegfilgrastim) vs. 0,8 días (pegfilgrastim), con una diferencia<sup>1</sup> de -0,218 (IC<sub>95%</sub> -0,498 a 0,062;  $p=0,126$ ); esta misma variable obtenida durante el cuarto ciclo fue 0,2 vs. 0,2 días, con una diferencia de 0,008 (IC<sub>95%</sub> -0,147 a 0,163;  $p=0,992$ ); asimismo, la incidencia de neutropenia grave durante el primer ciclo fue de 3,2 vs. 9,8%.

En el segundo estudio (XM22-04; *EPAR*) se comparó lipegfilgrastim con placebo en un grupo de 376 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (estadios IIIb o IV), que comenzaron a recibir ciclos de quimioterapia citotóxica conteniendo cisplatino y etopósido,

y a partir del primero de ellos (y durante un máximo de cuatro) recibieron lipegfilgrastim o placebo. La edad promedio de los pacientes era de 58 años, un 86% eran varones y tenían un peso medio de 70 kg. Como variable primaria se determinó incidencia de neutropenia febril durante el primer ciclo de quimioterapia, definida como la existencia de neutropenia grave (menos de 500 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ ) asociado a fiebre alta ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ) o sepsis documentada.

Los resultados mostraron una incidencia de neutropenia febril durante el primer ciclo de quimioterapia del 2,5% con lipegfilgrastim y del 5,6% con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (*odds ratio*, OR= 390; IC<sub>95%</sub> 0,121 a 1,260;  $p=0,1151$ ); sin embargo, la duración media de la neutropenia grave durante el primer ciclo con lipegfilgrastim sí fue estadísticamente inferior a la del placebo (0,6 vs. 2,3 días; diferencia de -2,09; IC<sub>95%</sub> -2,089 a -1,232;  $p<0,001$ ); otro tanto sucedió en el cuarto ciclo (0,5 vs. 2,3 días; diferencia de -1,844; IC<sub>95%</sub> -2,281 a -1,407;  $p<0,001$ ).

Los eventos adversos más comúnmente descritos con lipegfilgrastim son dolor óseo, dolor muscular y cefalea, generalmente de intensidad leve o moderada y que responden al tratamiento analgésico convencional. La frecuencia de dichos eventos fue algo mayor entre los pacientes tratados con lipegfilgrastim que con pegfilgrastim: dolor óseo (13,9 vs. 9,9%), dolor muscular (8,9 vs. 5,9%) y cefalea (8,9 vs. 5,0%).

## ASPECTOS INNOVADORES

El lipegfilgrastim es una forma glucosilada del pegfilgrastim, un derivado del *factor estimulante de colonias de granulocitos* (G-CSF). Ha sido autorizado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excep-

<sup>1</sup> Utilizando mínimos cuadrados.

ción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

El lipegfilgrastim ha demostrado su eficacia reduciendo la incidencia de neutropenia grave y de neutropenia febril, en comparación con placebo. Asimismo, el lipegfilgrastim ha demostrado no ser inferior al pegfilgrastim en esta indicación.

El nuevo medicamento presenta una buena tolerabilidad general, siendo el dolor óseo y muscular el evento adverso más común, generalmente de intensidad leve a moderada y susceptible de tratamiento analgésico convencional. Los datos

procedentes de estudios controlados indican una incidencia algo mayor en comparación con pegfilgrastim, si bien esto no supuso ninguna modificación del tratamiento ni ninguna retirada adicional del tratamiento; de hecho, se utilizaron menos antibióticos sistémicos, analgésicos y fármacos gastrointestinales en los pacientes tratados con lipegfilgrastim, en comparación con filgrastim.

Como ocurre con todos los estimulantes de colonias utilizados en terapéutica oncológica, el principal aspecto de seguridad es el riesgo

teórico de que se potencie la progresión tumoral en alguno de los pacientes, dado que, al fin y al cabo, estos fármacos potencian la proliferación celular, bien es cierto que de forma muy selectiva. En cualquier caso, esta relación de riesgo no ha podido ser demostrada, por el momento, en la práctica clínica.

En definitiva, los perfiles de eficacia y de seguridad de lipegfilgrastim son similares a los del pegfilgrastim (Pfeil, 2014), sin que se aprecie ninguna mejora o aspecto innovador sobre este último.

## VALORACIÓN

<b>LIPEGFILGRASTIM</b> ▶ <b>LONQUEX® (Teva)</b>	
<b>Grupo Terapéutico (ATC):</b> L03AA. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Inmunoestimulantes: estimulantes del colonias.	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).	
<b>VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN.</b> No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.	♣

## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA \*

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Filgrastim	Neupogen	Amgen	1991
Lenograstim	Granocyte	Sanofi Aventis**	1994
Molgramostim	Leucomax ***	Schering Plough	1994
Pegfilgrastim	Neulasta	Amgen	2003
Lipegfilgrastim	Lonquex	Teva	2014

\* Se indican únicamente los primeros registros autorizados con ese principio activo.

\*\* Actualmente, Italfarmaco.

\*\*\* Actualmente retirado del mercado español.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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. doi: 10.1186/1471-2407-13-386.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency (EMA). Lonquex®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/349074/2013; EMEA/H/C/002556*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002556/WC500148382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf)
- Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM. Fármacos biológicos antineoplásicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 121-146.
- Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2014 Oct 7. [Epub ahead of print]