



## Filgrastim biosimilar: desde el desarrollo al registro

P. García Alfonso

Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Ratiograstim®;  
Factores estimulantes  
de colonias;  
Filgrastim;  
Biosimilares;  
EMA;  
Comparabilidad

### Resumen

Ratiograstim® es el primer filgrastim biosimilar aprobado por la EMA, que tiene como producto de referencia a Neupogen®. El principio activo de Ratiograstim® es filgrastim (el laboratorio fabricante, Ratiopharm, ha usado el nombre de XM02). Es un factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano no glicosilado (r-metHuG-CSF) fabricado por ingeniería genética a partir de *E. coli*. Este factor se diferencia del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano natural por la presencia de una metionina adicional en el extremo aminoterminal (N-terminal) y por la falta de glicosilación (fig. 1). Posee las mismas indicaciones que el producto de referencia:

- Neutropenia inducida por quimioterapia.
- Neutropenia causada por tratamiento mieloablativo seguido de TMO.
- Movilización de las células progenitoras de sangre periférica.
- Neutropenia congénica, cíclica o idiopática.
- Neutropenia persistente en pacientes con VIH.

Cumpliendo la legislación de la EMA sobre biosimilares, ha obtenido la aprobación mediante un procedimiento centralizado, al demostrar en los ensayos pertinentes calidad, eficacia y seguridad comparable con el producto de referencia Neupogen®.

Se ha realizado un amplio desarrollo clínico fase I y fase III con Ratiograstim® (XM02) que ha incluido 880 pacientes (tabla 1).

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Ratiograstim®;  
Granulocyte-colony  
stimulating factor;  
Filgrastim;  
Biosimilars;  
EMA;  
Comparability

**Biosimilar filgrastim: from development to record****Abstract**

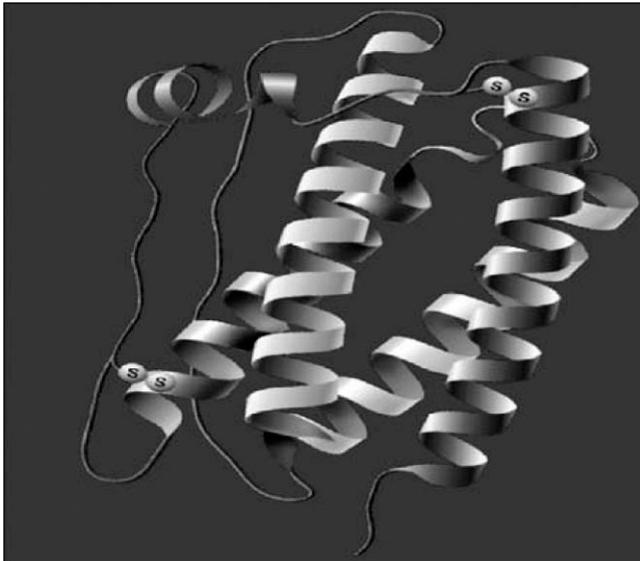
Ratiograstim® is the first filgrastim biosimilar approved by EMA. The reference medicinal product is Neupogen®. The active substance is filgrastim (the manufacturing laboratory, ratiopharm, is using the name XM02). Filgrastim is a non glycosylated recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor expressed in *E. coli*. Differences with human granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) are a N-terminal methionyl extension and be a non-glycosylated protein.

Ratiograstim® has the same indications as the reference product:

- Cytotoxic chemotherapy induced neutropenia.
- Neutropenia caused by myeloablative therapy followed by BMT.
- Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPC).
- Congenital, cyclic or idiopathic neutropenia.
- Persistent neutropenia in HIV-patients.

Authorisation according to the EMA guidelines for biosimilars by centralized approval procedure, to demonstrate quality, efficacy and safety compared to the reference product Neupogen®. Comprehensive phase I and phase III clinical studies involving 880 subjects and patients have been completed (table 1).

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.



**Figura 1** Ratiograstim®: primer filgrastim biosimilar (XM02).

**Estudios de toxicidad**

Se han realizado estudios en animales de experimentación de toxicidad aguda y crónica. Los estudios de toxicidad aguda realizados en ratas no demostraron alteraciones sobre el SNC.

Los estudios realizados en animales de experimentación dirigidos a evaluar la toxicidad del fármaco con administraciones repetidas mostraron los efectos farmacológicos esperados, tales como aumento de recuento leucocitario, hiperplasia mieloide de la médula ósea, hematopoyesis ex-

**Tabla 1** Descripción del desarrollo clínico del Ratiograstim®. NSCLC: no microcítico; SCLC: microcítico

1. *Estudios preclínicos*
  - a) Estudios *in vitro*: propiedades de unión al receptor
  - b) Estudios *in vivo*: farmacocinética, farmacodinamia, inmunogenicidad
2. *Estudios clínicos fase I*
  - a) Estudio XM02-01-LT – farmacocinética, farmacodinamia: Ratiograstim® vs. Neupogen® en voluntarios sanos sc. n = 56
  - b) Estudio XM02-05-DE – farmacocinética, farmacodinamia: Ratiograstim® vs. Neupogen® en voluntarios sanos (sc. e iv) n = 144
3. *Estudios clínicos fase III*
  - a) Estudio XM02-02-INT – estudio de eficacia y seguridad; Ratiograstim® vs. Neupogen® vs. placebo en pacientes con cáncer de mama
  - b) Estudio XM02-03-INT – estudio de seguridad; Ratiograstim® vs. Neupogen® en pacientes con cáncer de pulmón (NSCLC/SCLC)
  - c) Estudio XM02-04-INT – estudio de seguridad: Ratiograstim® vs. Neupogen® en pacientes con linfoma no-Nodgkin

tramedular o esplenomegalia. Los estudios realizados en ratas y monos, dirigidos a evaluar la toxicidad en el caso de una administración repetida del fármaco (con un estudio de 4 semanas), encontraron en ratas hinchazón de articulaciones y patas traseras, y en ratas y monos, alteraciones-

Tabla 2

Dosis filgrastim	Parámetro filgrastim	Filgrastim (XM02) (geom. SD)	Filgratim (Neupogen®) (geom. SD)	ANOVA	
				Ratio test/referencia	90% IC ratio
IV 5 (n = 31)	AUC <sub>48h</sub>	480.201 (1,25)	470.373 (1,25)	101,65	96,55/107,01
	AUC <sub>inf</sub>	481.103 (1,25)	471.431 (1,25)	101,61	95,54/106,95
	C <sub>max</sub>	129.786 (1,21)	126.124 (1,18)	102,37	97,44/107,55
	t 1/2δz	7,75 (1,60)	8,00 (1,54)	97,71	82,03/116,37
IV 10 (n = 30)	AUC <sub>48h</sub>	1.056.472 (1,23)	990.996 (1,25)	106,62	102,14/111,30
	AUC <sub>inf</sub>	1.057.420 (1,23)	991.892 (1,25)	106,62	102,15/111,29
	C <sub>max</sub>	231.142 (1,18)	221.562 (1,20)	104,58	100,88/108,41
	t 1/2δz	6,11 (1,45)	598 (1,50)	102,87	88,58/119,48
SC5 (n = 33)	AUC <sub>48h</sub>	157.585 (1,43)	159.426 (1,41)	98,63	92,05/105,66
	AUC <sub>inf</sub>	158.975 (1,42)	160.783 (1,40)	98,66	92,15/105,64
	C <sub>max</sub>	17.976 (1,56)	18.416 (1,56)	97,55	87,22/109,10
	t 1/2δz	7,81 (1,59)	8,94 (1,25)	87,84	77,15/100,01
SC10 (n = 30)	AUC <sub>48h</sub>	471.148 (1,28)	430.717 (1,33)	109,39	104,02/115,03
	AUC <sub>inf</sub>	472.239 (1,28)	431.860 (1,33)	109,35	104,01/114,96
	C <sub>max</sub>	46.239 (1,37)	43.145 (1,47)	107,17	99,30/115,66
	t 1/2δz	5,34 (1,25)	5,67 (1,26)	94,34	87,02/102,27

AUC: área bajo la curva concentración sérica-tiempo (h pg/ml); AUC<sub>48h</sub>: hasta 48 h después de la administración; AUC<sub>inf</sub>: extrapolada a infinito; C<sub>max</sub>: concentración sérica máxima (pg/ml); geom.: geométrica; IC: intervalo de confianza; SD: desviación estándar; t 1/2δz: vida media de eliminación (h).

hematológicas (aumento de neutrófilos, de monocitos, linfocitos y disminución de los eritrocitos), alteraciones clínicas (aumento de fosfatasa alcalina, de LDH, transaminasas y proteínas y reducción de colesterol, potasio y glucosa), patología macroscópica (esplenomegalia, aumento de peso corporal y del hígado y aumento de la tiroides) e histopatológicas (aumento de la granulopoyesis, hematopoyesis extramedular, leucocitosis en hígado y ganglios, inflamación en el punto de inyección en monos y aumento de la actividad de osteoclastos y osteoblastos).

## Estudios fase I

Se han realizado estudios randomizados, cruzados con dosis única y tanto por vía intravenosa como subcutánea, en voluntarios sanos, de farmacocinética y farmacodinamia en los que se demostró la bioequivalencia de Ratiograstim® con el producto de referencia Neupogen®.

En un estudio fase I<sup>1</sup> (XM02-05-DE) con 144 sujetos sanos, se administraron la dosis de 5 µg/kg y 10 µg/kg en inyección subcutánea o intravenosa en cuatro únicas dosis con cruce posterior de ramas. En cada una de las ramas se incluyeron 36 sujetos sanos. Las concentraciones séricas de filgrastim fueron determinadas usando la técnica de ELISA con un intervalo de 48 h tras la administración. El recuento de CD34+ y el número absoluto de neutrófilos después de las 96 h de la dosis fueron determinados por el analizador hematológico automatizado Beckman Coulter AcT. El primer objetivo farmacocinético fue el área bajo la curva (AUC<sub>48h</sub>) de las concentraciones séricas de filgrastim. La equivalencia (biosimilaridad) entre los dos fármacos de filgrastim fue evaluada con un límite de confianza del 90% obtenido del

análisis de varianza de los objetivos farmacodinámicos y farmacocinética, aplicando un intervalo de equivalencia del 80-125%. Ambos fármacos mostraron similar perfil de seguridad y fueron bien tolerados. La equivalencia entre los dos tipos de filgrastim fue claramente demostrada para los cuatro brazos (2 niveles de dosis y 2 vías de administración). Se confirmó la equivalencia en el perfil de las concentraciones séricas, en el recuento absoluto de neutrófilos, así como en el recuento de CD34+, que es el marcador de la capacidad del factor estimulante de colonias de movilizar las *stem-cells* (tabla 2).

La incidencia de eventos adversos estuvo igualmente distribuida entre las dos dosis y en cada grupo de tratamiento. No se reportaron efectos adversos severos. Los más frecuentes son cefalea, lumbalgia, dolor óseo y mialgia.

Las concentraciones séricas de filgrastim y el recuento absoluto de neutrófilos con las dos dosis entre ambos parámetros son comparables a las obtenidas en otros estudios<sup>2</sup>, así como el perfil farmacocinético previamente descrito para el Neupogen<sup>3</sup>.

Este estudio demuestra la bioequivalencia entre los dos tipos de filgrastim, para ambas vías de administración y para las dos dosificaciones, siguiendo los requisitos de equivalencia definidos en la guía de investigación (EMEA) de bioequivalencia para productos biológicos que contienen proteínas como sustancia activa obtenidas por biotecnología<sup>4</sup>.

Se ha realizado otro estudio de bioequivalencia del filgrastim XM02 con el de referencia<sup>5</sup> (XM02-01-LT). Es un estudio randomizado de dosis única, con dos periodos de cruce, con dos brazos y con un periodo de lavado de 14 días. Se han incluido 56 pacientes, 28 en cada cohorte de dosis (5 µg/kg y 10 µg/kg), con una randomización 1:1:1:1, de forma que los sujetos fueron randomizados y asignados a

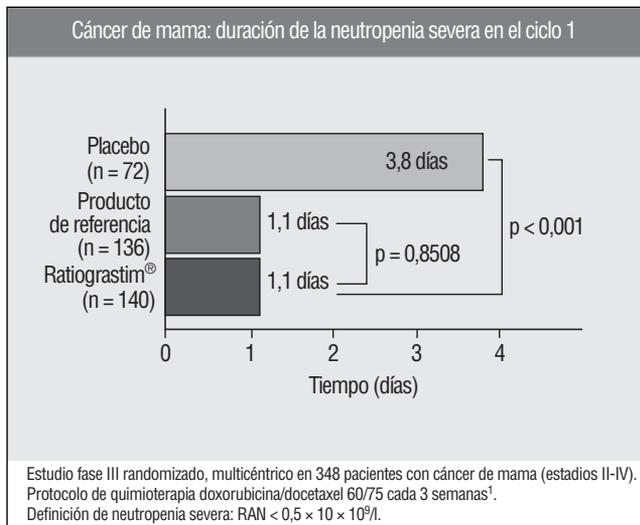


Figura 2 Eficacia: duración de la neutropenia severa.

uno de cuatro posibles grupos de secuencia de tratamiento. Las concentraciones séricas de G-CSF fueron medidas por ELISA durante 48 h después de la inyección. El recuento absoluto de neutrófilos (ANC) se determinó por el analizador hematológico automático STKSTM (Beckman Coulter, Inc.) hasta las 96 h después de la administración. Las variables primarias farmacocinéticas ( $AUC_{0-48}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$ ) y farmacodinámicas ( $ANC_{AUC_{0-96}}$ ,  $ANC_{AUC_{0-\infty}}$  y  $ANC_{max}$ ) son consideradas bioequivalentes con un IC del 90% en un rango del 80-125%. De los 56 sujetos que completaron este estudio, 24 recibieron 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 26 la dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para ambas formulaciones fueron muy similares a los del producto de referencia. La tolerancia fue buena y los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, eritrocituria y mialgia. La incidencia de eventos adversos tuvo una distribución similar entre dosis y grupos de tratamiento. Por lo tanto, este estudio también demuestra la bioequivalencia entre las dos dosis de XM02 y el filgrastim de referencia con respecto

a la farmacocinética, farmacodinamia y los perfiles de seguridad.

### Estudios fase III

Se han realizado tres estudios fase III en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia citotóxica adicional. Estos estudios incluyen un total de 680 pacientes. En todos ellos la dosis de filgrastim utilizada es la recomendada de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , comenzando 24 h después de la quimioterapia con un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días o hasta que el número total de neutrófilos fuera igual o superior a  $10 \times 10^9/L$ .

Las quimioterapias utilizadas se administraban en 1 a 3 días, de acuerdo con el protocolo de los distintos esquemas de quimioterapia según la patología (cáncer de mama, linfomas no-Hodgkin y cáncer de pulmón). Los pacientes fueron randomizados después del primer ciclo a filgrastim (XM02), filgrastim de referencia (Neupogen®) o placebo, según el estudio. Después del primer ciclo se cruzaron los brazos de tratamiento. En todos ellos se confirmó la equivalencia entre ambos productos en eficacia y seguridad.

En el estudio de cáncer de mama<sup>6</sup> se incluyeron un total de 348 pacientes en tratamiento con quimioterapia de docetaxel y doxorubicina que fueron randomizados a tratamiento subcutáneo durante al menos 5 días y un máximo de 14, a filgrastim (XM02, Ratiograstim® [n = 140]), filgrastim de referencia (Neupogen® [n = 136]), o placebo (n = 72). El objetivo primario fue la duración de la neutropenia severa en el primer ciclo. La mediana de neutropenia severa fue de 1,1, 1,1 y 3,8 días respectivamente. La toxicidad fue similar entre el XM02 y el filgrastim de referencia. La mediana del recuento absoluto de neutrófilos en el nadir (109/l) fue 0,7, 0,7 y 0,2, respectivamente. La mediana de días para la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos fue 8, 7,8 y 14 para cada grupo (fig. 2). La incidencia de neutropenia febril fue de 12,1%, 12,5% y 36,1% (fig. 3). El estudio demuestra la superioridad del XM02 sobre el placebo y la equivalencia frente al filgrastim de referencia en todos los parámetros evaluados en el ensayo.

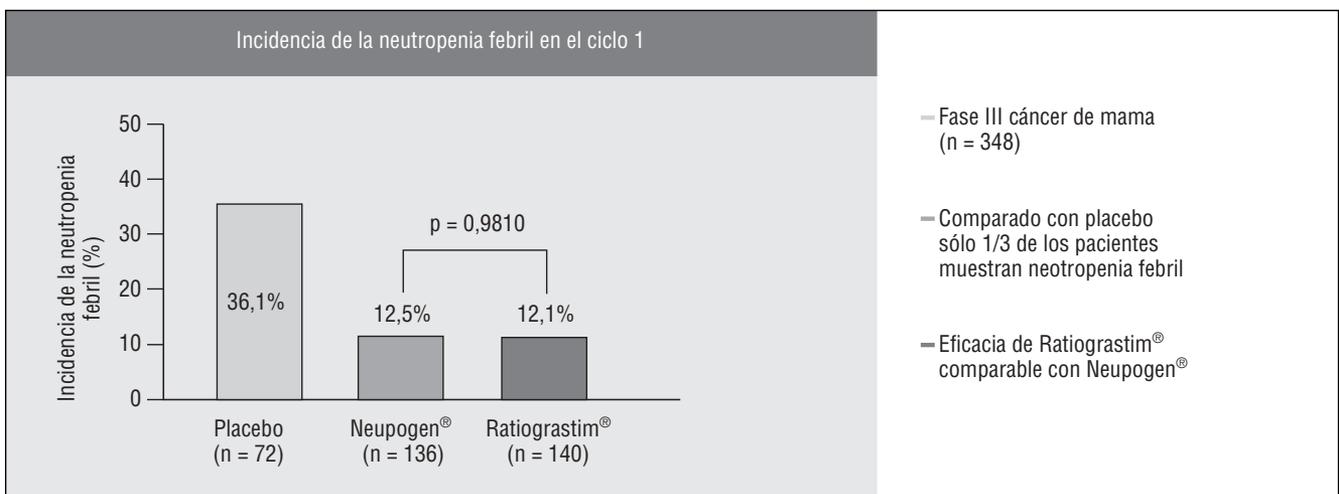
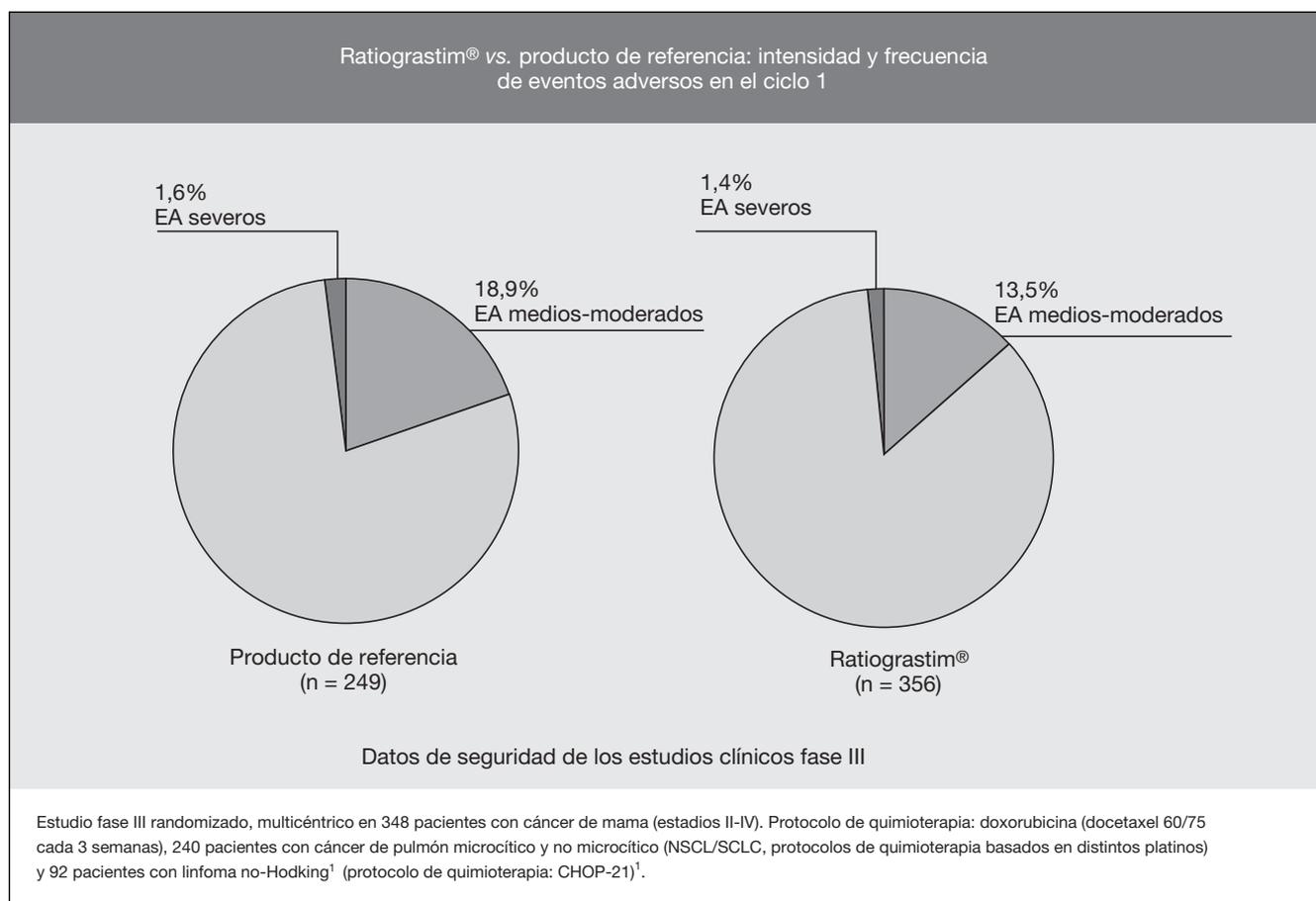


Figura 3 Eficacia: incidencia de la neutropenia febril.



**Figura 4** Seguridad: perfil de efectos adversos.

En los linfomas no-Hodgkin<sup>7</sup> (LNH) también se ha comparado la eficacia del XM02 con el filgrastim de referencia en términos de seguridad y de eficacia en prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia. Un total de 92 pacientes con quimioterapia fueron randomizados en el primer ciclo a recibir XM02 o filgrastim de referencia, a dosis de 5 mg/kg/día subcutáneo durante un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días. En los ciclos siguientes, todos los pacientes recibieron XM02 con el objetivo de maximizar la exposición a XM02 y permitir comparaciones intrapacientes entre Neupogen® y XM02. La mediana de duración de neutropenia severa fue de 0,5 y 0,9 días en el primer ciclo para XM02 y filgrastim de referencia respectivamente. La incidencia de neutropenia febril fue 11,1% y 20,7% respectivamente. El perfil de efectos adversos fue similar en ambos brazos. Este estudio también es concluyente a la hora de demostrar que el XM02 es tan eficaz y seguro como el filgrastim de referencia en la reducción de la neutropenia severa y la fiebre neutropénica en pacientes con LNH que reciben quimioterapia.

En el estudio de pacientes con cáncer de pulmón<sup>8</sup> (microcítico [SCLC] y no microcítico [NSCLC]), un total de 240 pacientes que recibían quimioterapia basada en platino fueron randomizados en el ciclo 1 a tratamiento con inyecciones diarias (subcutáneas 5 µg/kg/día) de XM02 (Ratiograstim®) (n = 160) o filgrastim de referencia (Neupogen®) (n = 80) durante un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días. En los ciclos siguientes, todos los pacientes recibieron XM02.

La mediana de duración de la neutropenia severa fue 0,5 y 0,3 días en el ciclo 1 para XM02 y filgrastim, respectivamente. No se encontró diferencia estadística significativa para el objetivo de la incidencia de la neutropenia febril en el ciclo 1 entre XM02 y filgrastim ( $p = 0,2347$ ). El perfil de efectos adversos fue similar para ambos.

Como conclusión, XM02 ha demostrado un perfil de eficacia y seguridad similar al producto de referencia.

### Movilización de células progenitoras

Otra de las indicaciones aceptadas por la EMEA es la de movilización de células progenitoras. Como ya se ha comentado, según el estudio XM02-05-DE<sup>1</sup>, Ratiograstim® es comparable a Neupogen® en la movilización de células CD34+ tanto con dosis de 5 µg/kg/día como con dosis de 10 µg/kg/día. Además, la guía sobre biosimilares de la EMEA en el apartado para G-CSF<sup>9</sup> concluye que la demostración de la comparabilidad clínica en el modelo de neutropenia inducida por quimioterapia permite la extrapolación de los resultados a otras indicaciones del producto de referencia si el mecanismo de acción es el mismo. Por lo tanto, al demostrarse la comparabilidad clínica con el producto de referencia en tres estudios fase III en cáncer de mama, pulmón y LNH, estos resultados pueden ser extrapolados a la movilización de células progenitoras.

## Seguridad

La frecuencia y la naturaleza de los efectos adversos con Ratiograstim® observados en los ensayos clínicos son comparables al producto de referencia (fig. 4).

Los efectos secundarios aparecidos más comunes (incidencia > 1%) fueron dolor óseo, astenia, artralgia, diarrea, mialgia, cefalea y pirexia.

El aspecto inmunogénico es un aspecto de seguridad importante para todos los productos biológicos. De acuerdo con las guías de la EMEA, no debe ser distinto del producto de referencia en una comparación directa<sup>10</sup>.

En el estudio fase III de cáncer de mama (XM02-02-INT) se observa un perfil de inmunogenicidad para XM02 comparable al filgrastim de referencia, cumpliendo con todos los requerimientos regulatorios relativos a inmunogenicidad.

## Conclusiones

Como conclusión de estos datos, disponemos del primer filgrastim biosimilar (Ratiograstim®) que ha obtenido la autorización de la EMEA de acuerdo con la estricta normativa que se ha desarrollado para los biosimilares. Se han incluido un total de 880 personas en diferentes ensayos fase I y III que han confirmado que no existen diferencias con el filgrastim de referencia. Los perfiles de calidad, eficacia y seguridad son comparables entre ambos productos.

## Bibliografía

1. Lubenau H, Bias P, Maly AK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of new biosimilar filgrastim XM02 equivalent to Marketed filgrastim neupogen. Single-blind, randomized, crossover trial. *Biodrugs*. 2009;23:43-51.

2. Hernández-Bernal F, García-García I, González-Delgado CA, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor formulations in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2005;26:151-9.
3. Amgen Ltd. Summary of product characteristics: Neupogen 30MU and 48MU solution for injection - electronic medicines compendium 2007 [consultado 1/4/2008]. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=7907>
4. European Medicines Evaluation Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. Londres: EMEA; 2001.
5. Lubenau H, Sveikata A, Gumbrevicius G, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor products alter subcutaneous injection in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:275-82.
6. Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen™ in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer*. 2008;8:332.
7. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50:374-9.
8. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009;4:736-40.
9. EMEA/CHMP. Biosimilar medicinal products working party (BMPWP). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/bmwpworkprogramme.pdf>
10. EMEA. Guideline on Immunogenicity Assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf>