



Factsheet Filgrastim

Filgrastim (ATC-code L03AA02) is een kortwerkende recombinant-methionyl humaan granulocyten-koloniestimulerende factor (G-CSF). Het originele geneesmiddel is Neupogen®. Anno juli 2021 zijn ook de biosimilars Accofil®, Filgrastim Hexal®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim® en Tevagrastim® en Zarzio®, geregistreerd in Nederland.

Indicaties

De geregistreerde indicaties voor filgrastim zijn:

- Reductie van de duur van neutropenie als gevolg van gangbare cytotoxische chemotherapie bij maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie (CML) en myelodysplastisch syndroom)
- Reductie van de incidentie van febriele neutropenie als gevolg van gangbare cytotoxische chemotherapie bij maligniteiten (met uitzondering van CML en myelodysplastisch syndroom)
- Reductie van de duur van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling en vervolgens beenmergtransplantatie ondergaan en met een verhoogde kans op langdurige, ernstige neutropenie
- Mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen
- Ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van $0,5 \times 10^9 /l$ en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties
- Persistente neutropenie ($ANC \leq 1,0 \times 10^9 /l$) bij patiënten met gevorderde hiv-infectie wanneer andere therapeutische opties niet geschikt zijn.

Ook alle biosimilars van filgrastim zijn geregistreerd voor deze indicaties.

Filgrastim Hexal is alleen onderzocht als profylaxe voor ernstige neutropenie bij chemotherapie.

Werkingsmechanisme

Oncologische patiënten die myelosuppressieve chemotherapie krijgen, ontwikkelen vaak een neutropenie. Deze neutropenie en het ontwikkelen van febiele neutropenie kan leiden tot uitstel van een chemokuur, wat de klinische uitkomst kan verslechteren. Filgrastim is een glycoproteïne die de proliferatie en differentiatie van de voorlopercellen van neutrofielen stimuleert, gevolgd door het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg. Hierdoor stijgt het aantal neutrofielen in het bloed.

Aandachtspunten bij gebruik

Accofil®, Gastrofil® en Nivestim®

Onvoorzien blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt beïnvloed de stabiliteit niet negatief. Bij blootstelling langer dan 24 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag u deze producten niet gebruiken. Binnen de houdbaarheidsperiode en voor het doel van ambulant gebruik mag de patiënt het product uit de koelkast halen en voor een eenmalige periode van maximaal 15 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25 °C) bewaren. Daarna mag u het product niet meer opnieuw in de koelkast zetten en dient het te worden vernietigd.

Filgrastim Hexal® en Zarzio®

Onvoorzien blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt beïnvloed de stabiliteit niet negatief. Binnen de houdbaarheidsperiode en voor het doel van ambulant gebruik mag de patiënt het product uit de koelkast halen en voor een eenmalige periode van maximaal 72 uur lang op kamertemperatuur bewaren (niet boven 25°C). Daarna mag u het product niet meer opnieuw in de koelkast zetten en dient het te worden vernietigd.

Neupogen®, Ratiograstim® en Tevagrastim®

Onvoorzien blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt beïnvloed de stabiliteit niet negatief.

Als verdunning van een filgrastim product noodzakelijk is, dan komt daarvoor alleen een 5% glucose-oplossing voor in aanmerking. Gebruik van een ander oplosmiddel kan leiden tot adsorptie aan glas en plastic materiaal. De chemische en fysische stabiliteit na bereiding van de verdunde oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C, maar vanuit een microbiologisch oogpunt kunt u het product beter onmiddellijk gebruiken.

Geregistreerde producten in Nederland (juli 2021)

Merknaam	Type	Fabrikant/leverancier	Toedieningsvorm
Neupogen®	Origineel	Amgen	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 'Singleject' 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 'Singleject' 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml) - Flacon 30 ME/ml (0,3 mg/ml)
Accofil®	Biosimilar	Accord Healthcare	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 48 ME/0,5ml (0,96 mg/ml)
Filgrastim Hexal®*	Biosimilar	Hexal	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml)
Grastofil**	Biosimilar	Apotex	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml)
Nivestim®	Biosimilar	Pfizer	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 12 ME/0,2 ml (0,6 mg/ml)* - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml)
Ratiograstim®* Biosimilar	Ratiopharm		Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 48 ME/0,8 ml (0,6 mg/ml)
Tevagrastim®	Biosimilar	Teva	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 48 ME/0,8 ml (0,6 mg/ml)
Zarzio®	Biosimilar	Sandoz	Oplossing voor injectie/infusie - Voorgevulde spuit 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) - Voorgevulde spuit 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml)

*= (nog) niet in de handel in Nederland

Vergelijkende studies van biosimilars met origineel biologisch geneesmiddel

Accofil®

- Kraj L, Krawczyk-Lipiec J, Górniewska J, Orlik G. Efficacy and safety of biosimilar filgrastim in primary and secondary prevention of febrile neutropenia. *Biomed Rep* 2017;7(2):143-7. ([artikel](#))

Accofil® en Grastofil®

- Jilma B, Jagietto-Grusfeld A, Tomczak P, et al. Demonstration of clinical comparability of the biosimilar filgrastim to Neupogen, in terms of safety and efficacy, in healthy volunteers and patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Eur Oncol Hematol* 2014;10(2):107-15. ([artikel](#))

Nivestim®

- Chew C, Ng HY. Efficacy and safety of Nivestim versus Neupogen for mobilization of peripheral blood stem cells for autologous stem cell transplantation. *Sci Rep* 2019;9(1):19938. ([artikel](#))
- Fruehauf S, Otremba B, Stötzer O, Rudolph C. Compatibility of biosimilar filgrastim with cytotoxic chemotherapy during the treatment of malignant diseases (VENICE): a prospective, multicenter, non-interventional, longitudinal study. *Adv Ther* 2016;33(11):1983-2000. ([artikel](#))
- Pham T, Patil S, Fleming S, et al. Comparison of biosimilar filgrastim with originator filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and engraftment in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation. *Transfusion* 2015;55(11):2709-13. ([artikel](#))
- Waller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S, et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. *Onkologie*. 2010;33(10):504-11. ([abstract](#))

Nivestim®, Tevagrastim® en Zarzio®

- Wicherska-Pawłowska K, Rybka J, Prajs I, et al. The comparison of effectiveness and safety between different biosimilars of G-CSF in the mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) for autologous transplantation (autologous peripheral blood stem cell transplantation, auto-PBSCT). *J Clin Apher* 2020;35(1):4-8. ([abstract](#))

Tevagrastim®

- Yoshimura H, Hotta M, Nakanishi T, et al. Evaluation of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim XM02) for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a single center experience in Japan. *J Blood Med* 2017 24;8:5-12. ([artikel](#))

Tevagrastim® en Ratiograstim®

- Abboud CN, Lang N, Fung H, et al. Real-world safety experience of tevagrastim/ratiograstim/biograstim and tbo-filgrastim, short-acting recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *Support Care Cancer* 2019;27(7):2569-77. ([artikel](#))

Zarzio®

- Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(1):244-9. ([artikel](#))
- Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhon D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26(9):1948-53. ([artikel](#))
- Gascon P, Fuhr U, Sörgel F, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21(7):1419-29. ([artikel](#))
- Nasillo V, Paolini A, Riva G, et al. Effectiveness of originator (Neupogen) and biosimilar (Zarzio) filgrastim in autologous peripheral blood stem cell mobilization in adults with acute myeloid leukemia: a single-center retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2018;59(1):225-8. ([abstract](#))
- Roché H, Eymard JC, Radji A, et al. Biosimilar filgrastim treatment patterns and prevention of febrile neutropenia: a prospective multicentre study in France in patients with solid tumours (the ZOHé study). *BMC Cancer* 2018;18(1):1127. ([artikel](#))
- Schwartzberg LS, Lal LS, Balu S, et al. Clinical outcomes of treatment with filgrastim versus a filgrastim biosimilar and febrile neutropenia-associated costs among patients with nonmyeloid cancer undergoing chemotherapy. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24(10):976-84. ([artikel](#))

Overzichtsartikelen

- Botteri E, Krendyukov A, Curigliano G. Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2018;89:49-55. ([abstract](#))
- Krendyukov A, Schiestl M. Biosimilars in oncology: A decade of experience with granulocyte colony-stimulating factor and its implications for monoclonal antibodies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; pii: S1040-8428(18)30307-X. ([abstract](#))