

FILGRASTIM

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 09/01/09

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Filgrastim

Nom comercial: Ratiograstrim®

Laboratori: Ratiopharm

Grup terapèutic. Denominació: Factors estimulants de colònies

Codi ATC: L03AA02

Via d'administració: intravenosa i subcutània

Tipus de dispensació: HOSPITALARI

Via de registre: centralitzat EMEA

Solució injectable en xeringa precarregada	Envàs de x unitats	Codi	Coste por unidad PVL amb IVA
Xeringa 30MUI (300 mcg)	5 xeringues		39.89 €
Xeringa 48MUI (480mcg)	5 xeringues		66.81 €

4.- AREA D'ACCIO FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme de acció.

Filgrastim-Ratiograstrim® s'ha desenvolupat com a producte biològicament similar o biosimilar ("similar biological medicinal product" a Europa o "follow-on biological products" per a la FDA) i el producte de referència és filgrastim-Neupogen®. Ambdós comparteixen el INN filgrastim

Filgrastim és una glucoproteïna composta per una única cadena polipeptídica i sintetitzada per biotecnologia. És una citoquina hematopoietica i és un factor específic estimulador de colònies (G-CSF) produït per monocits, fibroblasts i cèl·lules endotelials. Regula la producció de neutròfils en el moll d'os i afecta la proliferació de progenitors de neutròfils, diferenciació i activació cel·lular selectiva.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMyPS i EMEA :

- Reducció de la durada de la neutropènia (DSN) i la incidència de neutropènia febril (NF) en pacients amb tractament quimioteràpic citotòxic establert per neoplàsies (a excepció de leucèmia mieloide crònica i síndromes mielodisplàsics)
- Reducció de la duració de la neutropènia en els pacients sotmesos a tractament miel·loablatiu seguit de transplantament de moll d'os i que es consideri que presenten un risc elevat de neutropènia greu perllongada.
- Mobilització de les cèl·lules progenitors de sang perifèrica (PBPC).
- En pacients, nens i adults, amb neutropènia congènita greu, cíclica o idiopàtica, amb un recompte absolut de neutròfils (RAN) $0,5 \times 10^9/l$, i amb una història d'infeccions greus o recurrents, està indicada l'administració perllongada de per augmentar el recompte de neutròfils i

- reduir la incidència i duració dels events relacionats amb les infeccions.
- Tractament de la neutropènia persistent (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacients amb infecció avançada per VIH, per reduir el risc d'infeccions bacterianes quan no sigui adequat l'ús d'altres opcions per tractar la neutropènia.

Les indicacions de Ratiograstrim® són les mateixes que les de Neupogen®.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La posologia i forma d'administració de Ratiograstrim® és la mateixa que la de Neupogen® per les diferents indicacions.

4.4 Farmacocinètica.

No existeixen diferències significatives en la cinètica de Ratiograstrim® respecte a Neupogen®.

La semivida d'eliminació de filgrastim és aproximadament 3,5 hores. Existeix una correlació lineal positiva entre la dosi i la concentració sèrica del filgrastim via intravenosa i subcutània. Les concentracions sèriques es mantenen per sobre de 10 ng/ml durant 8-16 hores després de l'administració subcutània de les dosis recomanades. El volum de distribució en la sang és aproximadament 150 ml/kg.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en l'Hospital.

Nom	RatiogaRstrim® (filgrastim)	Neupogen® (filgrastim)	Neulasta® (pegfilgrastim)	Granocyte® (lenograstim)
Presentació	Xeringues precarregades 30MUI i 48 MUI	Xeringues precarregades 30MUI i 48 MUI	Xeringues precarregades de 6 mg	Xeringues 105mcg (13.4MUI) Xeringues 263mcg (34MUI)
Indicacions	-Reducció de la DSN i la incidència de NF en pacients amb quimioteràpia (excepció: leucèmia mieloide crònica i síndromes miel-lodisplàssics) -Reducció de la duració de la neutropènia en els pacients sotmesos a tractament miel-loablatiu + transplantament de moll d'os i que es consideri que presenten un risc elevat de neutropènia greu perllongada. -Moblització de les cèl·lules progenitors de sang perifèrica (PBPC). -En pacients, nens i adults, amb neutropènia congènita greu, cíclica o idiopàtica, amb RAN $0,5 \times 10^9/l$, i amb una història d'infeccions greus o recurrents. -Tractament de la neutropènia persistent (RAN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) en pacients amb infecció avançada per VIH.	-Reducció de la DSN i de la incidència de NF en pacients amb tumors malignes tractats amb quimioteràpia (excepció: leucèmia mieloide crònica i sind. mielodisplàssics)	-Reducció de la DSN en pacients (amb neoplasia maligna no mieloide) sotmesos a teràpia miel-loablativa + transplantament de moll d'os en pacients amb elevat risc de neutropènia greu perllongada. -Reducció de la neutropènia greu i complicacions associades en pacients amb quimioteràpia. -Moblització de cèl·lules progenitores de sang perifèrica.	
Posologia	-Quimioteràpia citotòxica establerta: 0.5 MU/Kg/dia -Teràpia miel-loablativa seguida de transplantament de moll d'os: 1 MU/Kg/dia -Moblització de PBCP en pacients sotmesos a teràpia miel-loosupressora o miel-loablativa seguida d'autotransplantament de cèl·lules progenitores de sang perifèrica: 1 MU/Kg/dia -Moblització de PBCP en donants sans previ al transplantament de cèl·lules progenitores de sang perifèrica: 1 MU/Kg/dia -Neutropènia crònica greu: congènita 1.2 MU/Kg/dia, idiopàtica 0.5 MU/Kg/dia -Pacients HIV: recuperació neutropènica 0.1MU/Kg/dia. En el manteniment ajustar segons resposta.	6 mg/cicle de quimioteràpia, 24 h post quimioteràpia Insuficiència renal: no es recomana modificar la dosi.	Transplant de MO, tractament quimioteràpic establert, mobilització de cèl·lules progenitores de sang perifèrica: 150 µg/m2/dia = 5 µg/Kg/dia	

5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

Avaluació dels fàrmacs biosimilars

La EMEA té definits els estudis que es requereixen portar a terme per part del promotor d'un fàrmac biosimilar, per demostrar que és igual de segur i efectiu que el fàrmac biològic referència (veure document guia "Guideline on similar biological medicinal products", Doc Ref CHMP/437/04)

Segons el document guia de la EMEA de l'avaluació de factors de creixement hematopoètic (www.emea.eu) i complementari a l'anterior, els estudis que s'han de realitzar per a la seva autorització són:

- Estudis farmacodinàmics per tenir dades de seguretat, eficàcia i dosi resposta de l'exposició del nou factor de creixement en humans.
- Estudis farmacocinètics per determinar dades de farmacocinètica bàsica i de la relació entre la farmacocinètica i la farmacodinàmica i els efectes adversos possibles.
- Estudis exploratoris per avaluar els efectes dosi dependent: canvi en el grau i duració de la neutropènia segons la dosificació.
- Estudis confirmatoris de l'eficàcia clínica del règim proposat. S'hauran de definir la posologia, via d'administració, temps d'inici del tractament i duració d'aquest.

En els estudis confirmatoris, l'eficàcia es determinarà demostrant la reducció significativa de la duració i/o severitat de la neutropènia o bé demostrant l'equivalència a un tractament estàndard. Els estudis confirmatoris es realitzaran enfront placebo i han de mostrar superioritat. En cas que hi hagi estàndard terapèutic alternatiu s'hauran de realitzar estudis d'equivalència amb la millor teràpia estàndard com a grup control. Aquests estudis han de ser doble cec i els marges d'equivalència s'han de predefinir i justificar en base a revisions d'assajos clínics amb els productes de referència. El valor de delta s'ha de definir considerant la duració de la neutropènia severa amb el fàrmac de referència.

1. Objectius primaris

Incidència i durada de la neutropènia severa i/o febril (neutropènia febril: temperatura axil-lar > 38.5°C i recompte absolut de neutròfils (ANC) < 0.5x10⁹/L.

2. Objectius secundaris

- recuperació hematopoètica: hemoglobina, plaquetes i granulòcits
- nombre de transfusions pel tractament de la trombocitopènia i anèmia
- temps d'estada a hospital
- temps d'estada a la UCI
- ús d'antibiòtics
- freqüència d'infeccions

3. Avaluació de la seguretat

- Avaluació dels efectes adversos
- Supervivència global
- Eficàcia de la quimioteràpia en termes de progressió i freqüència de la remissió completa
- Anticossos anti-factor de creixement: monitorització durant 12 mesos

4. Immunogenicitat: malgrat no s'hagin recollit efectes adversos immunomediats establerts a la fitxa del producte original, aquestes reaccions s'hauran d'incloure en el nou productes.

Seguint aquestes especificacions definides per la EMEA, en la valoració de filgrastim biosimilar (XM02 o Ratiograstim®), com es disposa en l'informe EPAR de la EMEA (15/11/08), es basen en els següents estudis d'eficàcia i seguretat, junt amb els estudis pre-clínics i de PK/PD no inclosos en l'anàlisi d'aquest informe:

- XM02-02-INT : Estudi pivotal de fase III, randomitzat, doble cec i controlat per avaluar l'eficàcia i seguretat de Ratiograstrim® vs Neupogen® en pacients amb càncer de mama en tractament quimioteràpic.
- Dos estudis de suport: estudis fase III, multicèntrics i randomitzats
 - o XM02-03-INT en pacients amb càncer de pulmó
 - o XM02-04-INT. en pacients amb limfoma no Hodgkin agressiu.

5.1 Assajos clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

XM02-02-INT (Assaig pivotal): estudi multicèntric de fase III per avaluar l'eficàcia i seguretat de Ratiograstrim® vs Neupogen® en pacients amb càncer de mama en tractament quimioteràpic. Els pacients van ser randomitzats a rebre XM02, Neupogen® o placebo (ratio 2:2:1). Els pacients del grup placebo es van canviar a XM02 després de completar el primer cicle de quimioteràpia.

XM02 s'administra el dia +1 després de completar la quimioteràpia via subcutània a les dosis de 5mcg/Kg durant mínim 5 dies i màxim 14 dies en cada cicle. El tractament amb XM02 es parava si ANC $\geq 10 \times 10^9/L$.

XM02-02-INT

Estudi multicèntric per avaluar eficàcia i seguretat de XM02 comparat amb filgrastim en pacients amb càncer de mama que estiguin en tractament quimioteràpic.

-Nº de pacients: 378

-Disseny estudi fase III, randomitzat, doble cec multicèntric

-Objectiu principal: duració de la neutropènia (DSN) durant el primer cicle.

-Objectius secundaris: DSN, definit com el nombre de dies amb neutropènia grau 4 (ANC $< 0.5 \times 10^9/L$) en els cicles 2, 3 i 4. Profunditat del nadir de neutròfils (ANC) (valor més baix de ANC per cada cicle en els cicles 1, 2, 3 i 4). Temps fins a la recuperació (temps en dies des de la quimioteràpia fins que ANC $\geq 2 \times 10^9/L$ després nadir esperat, pels cicles 1, 2, 3 i 4. Incidència de neutropènia febril (NF, temperatura axil·lar $> 38.5^\circ C$ i ANC $< 0.5 \times 10^9/L$) per cicles durant tots els cicles. Mortalitat.

-Posologia: 5 µg/Kg/dia mínim 5 dies i màxim 14 dies

-Tractament grup actiu i tractament grup control: XM02, neupogen o placebo

-Criteris de inclusió: adults diagnosticats de càncer de mama d'alt risc en estadi I, II, III, IV, que rebí tractament amb docetaxel/doxorubicina dins de la pauta de quimioteràpia, quimioteràpia naive, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 , ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ i plaquetes $\geq 100 \times 10^9/l$

-Criteris de exclusió: exposició prèvia a filgrastim, pegfilgrastim o lenograstim, neuropatia grau 2 o superior, tractament amb antibiòtics 72 h prèvia a la quimioteràpia, tractament amb liti, ús crònic de corticoides, radioteràpia 4 durant les setmanes a la randomització, transplantament de moll d'os previ.

-Pèrdues: 30 (7.94%)

-Tipus d'anàlisi: IC95% de la variació intraindividual amb ANOVA

Resultats

Variable avaluada	XM02 N=140		Neupogen® N = 136		p	Placebo (a partir segon cicle XM02) N=72	
	mitja	SD	mitja	SD		mitja	SD
Objectius primaris: DSN(dies) en primer cicle	1.1	1.2	1.1	1.3		3.8	2.1
Objectius secundaris							
Duració de la neutropènia(dies)							
2 cicle	0.7		0.7			0.5	
3 cicle	0.6		0.7			0.6	
4 cicle	0.7		0.7			0.6	
ANC cicle 1	0.7x10 ^{9/l}		0.7x10 ^{9/l}			0.2x10 ^{9/l}	
ANC cicle 2, 3, 4	1x10 ^{9/l}		1x10 ^{9/l}			1x10 ^{9/l}	
Temps fins a recuperar ANC							
Cicle 1	8 dies		8 dies		n.s.	15 dies	
Cicle 2, 3, 4	8 dies		8 dies		n.s.	8 dies	
Incidència de NF	12.1%		12.5%		n.s.	36.1%	
Mortalitat (n)	2					2	

XM02-03-INT: estudi fase III, multinacional, multicèntric, randomitzat, controlat en 240 pacients amb càncer de pulmó. Els pacients van ser randomitzats a rebre XM02 o neupogen en una proporció 2:1 en el primer cicle de quimioteràpia. En els següents cicles tots van rebre XM02.

Objectiu primari: demostrar la seguretat de XM02 quan s'administra durant un màxim de 6 cicles de quimioteràpia.

Objectius secundaris: demostrar l'eficàcia de XM02 durant el primer cicle en comparació amb Neupogen® i avaluar les propietats farmacocinètiques.

XM02-04-INT: estudi fase III, multinacional, multicèntric, randomitzat, controlat amb placebo en 92 pacients quimioteràpia naïve amb LNH agressiu en tractament amb quimioteràpia. Els pacients van ser randomitzats a rebre XM02 o Neupogen® en un proporció 2:1 en el primer cicle. En els següents cicles tots els pacients van rebre XM02.

Objectiu primari: demostrar la seguretat quan s'administra durant un màxim de 6 cicles de quimioteràpia

Objectius secundaris: demostrar l'eficàcia de XM02 durant el primer cicle i avaluar les propietats farmacocinètiques.

Els resultats dels tres assajos es comparen en la següent taula

Table 26 Study XM02-02-INT, XM02-03-INT and XM02-04-INT – Results of efficacy endpoint across studies

	XM02-02-INT			XM02-03-INT		XM02-04-INT	
	XM02 140	Neupogen* 136	Plac* 72	XM02 160	Neupogen* 80	XM02 63	Neupogen* 29
Mean DSN [days]							
Cycle 1	1.1	1.1	3.8	0.5	0.3	0.5	0.9
ANCOVA [CI] [#]	0.028 [-0.261, 0.316]		-	0.157 [-0.114, 0.428]		-0.378 [-0.837, 0.081]	
Cycle 4	0.7	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2	0.7
ANC over time (Cycle 1)							
First maximum (Day)	3	3	N/A	5	5	4	4
ANC nadir (Day)	7	7	11	11	12	9	9
Second maximum (Day)	11	11	N/A	14	14	11	11
Mean ANC nadir [10 ⁹ /l]							
Cycle 1	0.7	0.7	0.2	2.1	2.9	1.7	1.1
ANCOVA [CI] [#]	-0.001 [-0.190, 0.189]			-0.660 [-1.146, -0.173] ⁺		0.504 [-0.191, 1.199]	
Cycle 4	1.0	1.0	1.1	2.3	3.2	2.1	1.8
Mean time to ANC recovery [days]							
Cycle 1	8.0	7.8	14.0	6.3	4.5	6.0	6.7
ANCOVA [CI] [#]	0.207 [-0.425, 0.838]			1.686 [0.092, 3.280] ⁺		-0.765 [-2.980, 1.450]	
Cycle 4	7.6	7.1	7.2	6.4	4.5	4.9	6.1
Incidence of FN [%]							
Cycle 1	12.1	12.5	36.1	15.0	8.8	11.1	20.7
Across all cycles	20.7	22.1	41.7	33.1	23.8	31.7	41.4
Mortality (%)	1 (0.7)	-	2 (2.8)	19 (11.9)	12 (15.0)	-	1 (3.4)

* Patients in these groups received either placebo or Neupogen in Cycle 1 and XM02 afterwards

ANCOVA estimate and 2-sided 95% CI for difference XM02 – Neupogen in Cycle 1

+ Estimated difference "XM02 – Neupogen" p < 0.05

La població inclosa en els estudis són similars en quant a les característiques demogràfiques i són representatius de la població diana.

Els estudis demostren equivalència terapèutica de ratiograstrim vs neupogen: no hi ha diferències estadísticament significatives en les variables duració de la neutropènia severa, temps fins la recuperació del recompte absolut de neutròfils, recompte absolut de neutròfil (hi va haver l'excepció en l'estudi XM02-03-INT però no es considera clínicament significatiu degut al nombre elevat de ANC), temps fins a la recuperació de ANC, incidència de la neutropènia febril i mortalitat (els 4 exitus no estaven relacionats amb el tractament amb Neupogen® o XM02).

5.2. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

-Validesa interna i externa. Limitacions de disseny i/o comentaris:

Els estudis estan clarament establerts com a estudis d'equivalència enfront l'estàndard de tractament. El valor delta per la variable DSN és adequat en base a estudis de Neupogen®: es necessitava una mostra de 109 pacients per tractament actiu per tenir una potència del 90% per rebutjar la hipòtesis nul·la (no equivalència= diferència de més d'un dia en la DSN) i acceptar la hipòtesis alternativa (equivalència = mitja de diferència en DSN < 0.25 dies i SD=1.7 dies). El seguiment va ser complert ja que el % de pèrdues va ser acceptable (7.9%) i els resultats demostren equivalència entre els dos tractaments.

-Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

El comparador en els estudis és l'estàndard de tractament amb la posologia habitual i les indicacions aprovades. La població estudiada és la població diana en el nostre hospital i les variables avaluades d'eficàcia en els estudis són les utilitzades en la clínica habitual.

La hipòtesis nul·la definida en el disseny, diferència de més d'un dia en DSN, es considera acceptable per a l'aplicabilitat en el nostre mitjà.

-Rellevància clínica dels resultats: nivell d'evidència 1A (assajos d'equivalència). El nivell d'evidència segons els definits per Delgado i cols (nivells de l'1 al 5, 1 màxim i 5 mínim).

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

L'avaluació de la seguretat de XM02 inclou les dades dels 5 estudis clínics: 2 fases I en voluntaris sans i 3 estudis clínics ja indicats.

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos dels 3 estudis amb malalts amb càncer. La incidència d'efectes adversos va ser significativament superior en el grup neupogen però aquestes diferències no tenen rellevància clínica.

Els efectes adversos més freqüents són dolor ossi (3.4%), diarrea (2.2%), astènia (2.2%), miàlgia (1.9%), artràlgia (1.5%), cefalea (1.2%) i pirèxia (1%)

Table 30 Cancer patient dataset - Treatment-emergent adverse events (≥ 5% of patients in any group) (cycle 1)

	XM02 only N=356	Neupogen only N=134	Neupogen/ XM02 N=115	Placebo/ XM02 N=72	Any XM02 N=541	Overall N=677	
	%	%	%	%	%	n	%
Nausea	26.4	29.9	23.5	33.3	26.8	185	27.3
Alopecia*	21.3	39.6	12.2	36.1	21.4	169	25.0
Neutropenia*	13.8	21.6	6.1	33.3	14.6	109	16.1
Diarrhoea*	10.4	23.1	5.2	19.4	10.2	88	13.0
Asthenia*	8.7	18.7	11.3	25.0	11.3	87	12.9
Vomiting	15.2	10.4	10.4	6.9	13.1	85	12.6
Pyrexia	6.2	5.2	6.1	9.7	6.5	43	6.4
Headache	6.5	6.0	4.3	8.3	6.3	42	6.2
Bone pain*	5.9	9.7	1.7	2.8	4.6	38	5.6
Abdominal pain*	3.7	11.2	2.6	5.6	3.7	35	5.2
Stomatitis	3.7	6.0	2.6	15.3	4.8	35	5.2
Anorexia	5.1	6.0	4.3	2.8	4.4	33	4.9
Anaemia	5.1	3.7	5.2	4.2	5.0	32	4.7
Febrile neutropenia	2.5	3.0	1.7	23.6	5.2	32	4.7
Leucopenia	3.7	3.0	3.5	9.7	4.4	28	4.1
Thrombocytopenia	4.5	2.2	5.2	4.2	4.6	28	4.1
Back pain	3.1	1.5	6.1	1.4	3.5	21	3.1
Alopecia totalis*	2.8	5.2	0.0	5.6	2.6	21	3.1
Insomnia	3.1	0.7	3.5	5.6	3.5	20	3.0
Myalgia	2.0	6.0	0.9	2.8	1.8	18	2.7
Chest pain	2.2	0.7	5.2	0.0	2.6	15	2.2
Dyspnoea	1.4	1.5	0.9	5.6	1.7	12	1.8
Pharyngo-laryngeal pain	0.3	1.5	0.0	5.6	0.7	7	1.0
Pharyngitis	0.0	0.0	0.0	5.6	0.6	4	0.6

* p < 0.001 Fisher's exact test comparing first 3 groups

- Immunogenicitat.

El desenvolupament d'anticossos contra XM02 i Neupogen es va investigar en els 3 estudis amb pacients amb càncer. La incidència de neutralització d'anticossos va ser baix. Com era esperat per G-CSF i segons es descriu en la Guia de la EMEA, es va poder indicar que no hi ha troballes de rellevància clínica en immunogenicitat amb transcendència en seguretat o en eficàcia.

- Pla de gestió de Riscos

Com els problemes relacionats amb l'immunitat són rars, també pel producte de referència, i el seu screening és difícil, per part de la EMEA és defineix en el pla de gestió de riscos un punt específic.

6.2. Precaucions d'ús en casos especials

-Precaucions: No existeixen dades suficients sobre la utilització de filgrastim en dones embarassades. Es desconeix si filgrastim s'excreta per llet materna.

-Contraindicacions: hipersensibilitat al fàrmac

-Interaccions: no s'ha establert completament la seguretat i eficàcia de filgrastim administrat el mateix dia que la quimioteràpia. No es recomana l'ús de filgrastim des de 24 hores abans fins 24 hores després de la quimioteràpia, degut a la sensibilitat de les cèl·lules miel·loides, en fase de replicació ràpida, a la quimioteràpia citotòxica miel·losupressora.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a altres alternatives					
	Ratiograstrim® 300 µg/xer, 480 µg/xer		Neupogen® 300 µg/xer, 480 µg/xer		Neulasta® 6mg/xer
Preu unitari (PVL+IVA)	300µg: 39.89 € 480µg: 66.81 €		300µg: 59.27 € 480µg: 99.27 €		1004.51 €
Posologia	5µg/Kg: 60-79 Kg → 300µg/dia >79 Kg → 4805µg/dia		5µg/Kg: 60-79 Kg → 300µg/dia >79 Kg → 4805µg/dia		Dosis única
Cost incremental (diferencial) respecte a Neupogen® (preu ICO)					
5 dies	-14.186	-23.3425			
14 dies	-38.6864	-65.219			
Cost incremental (diferencial) respecte a Neulasta® (preu ICO)					
5 dies	-403.259	-268.659			
14 dies	-44.249	332.631			

*Preu unitari a 12/2008. En el cas de considerar-se equivalents per la CFT, s'obriria concurs i la conseqüent negociació, oberta a tots els laboratoris.

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Guideline on similar biological medicinal products, Doc Ref CHMP/437/04
- Guideline on clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy. Doc Ref CPMP/EWP/555/95.
- Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Doc Ref EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
- Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process
- Informe PEG-Filgrastim-Neutropènica per quimioteràpia. Comissió Farmacoterapèutica, Institut Català d'Oncologia, 14/10/2003.
- ICHQ5E. Comparability of bioechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. www.fda.gov/cder/guidance
- FDA Guidance concerning demonstration of comparability of human biological products, including therapeutic biotechnology-derived products. DHHD/FDA/CBER/CDER 4/1996. www.fda.gov/cder/guidance
- Delgado O i cols. Equivalencia terapèutica: concepto y niveles de evidencia. Medicina Clínica 2007; 129: 736-45.
- Scientific Discussion EMEA Ratiograstrim 2008. (www.emea.eu). (15/11/08),
- FDA (www.fda.gov).
- Monografia Neulasta®.
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2008.
- Del Giglio A 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 docetxel/doxorubicin chemotherapy. BMC Cancer 2008; 8: 332.
- Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P et al. Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. N Engl J Med 1996; 334: 630-3

- Casadevall N et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.
- Frank RG. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30;357(9):841-3.
- Kingham RF, Lietzan E. Current regulatory and legal considerations for follow-on biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Nov;84(5):633-5.
- Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs.. *N Engl J Med*. 2008 Feb 21;358(8):843-9.
- Johnson PE. Implications of biosimilars for the future. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Jul 15;65(14 Suppl 6):S16-22.
- Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21 Suppl 5:v13-6. Review.
- Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the "next generation". *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20 Suppl 4:iv31-36. Review.