

Filgrastiimiga ja somatropiiniga sarnased bioloogilised ravimid

Pille Harrison¹, Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2}

Viimases kolmest sarnaseid bioloogilisi ravimeid käsitlevast artiklist (1, 2) on eesmärgiks kirjeldada Euroopa Liidus müügiloa saanud granulotsüüdi kolooniat stimuleeriva faktori (G-CSF, filgrastiim) ja kasvuhormooni (somatropiin) preparaatidega (vt tabel 1) tehtud kliinilisi ravimiuuringuid. Nagu teistegi sarnaste bioloogiliste ravimite puhul tuli tootjail tõestada, et bioloogilise tootmisprotsessist tingitud erinevustel puudub kliiniline tähtsus, s.t et sarnaste bioloogiliste ravimite efektiivsust ja ohutust võib pidada võrdseks originaal- ehk viidatava ravimi omaga.

Ülevaade uuringutest granulotsüüdi kolooniat stimuleeriva faktori preparaatidega

Kõikide praegu kasutusel olevate filgrastiimipreparaatide (XM02, EP2006 ja PLD108) võrdlusuuringud tehti sama originaalravimi, Neupogeni (Amgen Europe B.V.) suhtes.

XM02 (Tevagrastim, Biograstim, Ratiograstim) kaks võrdlevat I faasi ühe annuse farmakokineetikat ja farmakodünaamikat selgitavat ristuurinngut korraldati tervetel täiskasvanutel, kasutades erinevaid manustamisviise (3–5). Uuringud näitasid uuritava ja viidatava ravimi farmakokineetilist ekvivalentsust. Farmakokineetikat hinnati ka III

faasi kliinilistes uuringutes. Farmakodünaamilise toime kirjeldamiseks hinnati neutrofiilide arvu ning CD34+ esinemist, tulemused peeti ekvivalentseks tavapärase 0,8–1,25 ekvivalentsusvahemiku alusel (neutrofiilide arvu suhte 90% usaldusvahemik (uv) mahtus mõlema uuritud annuse ja manustamisviisi puhul sellesse vahemikku). Tehti kolm uuringut patsientidel kemoterapiast indutseeritud neutropeenia (KIN) näidustusel: üks rinnavähahaigetel esmase eesmärgiga võrrelda ravimi efektiivsust ning teistes (kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga haigetel) hinnati ohutust.

Efektiivsusuuringus rinnavähiga patsientidel võrreldi uuritavat ja originaalravimit, esimese kemoterapiatsükli ajal oli uuringus ka platseeborühm. Platseebo oli vajalik, et teha kindlaks, kas uuringuga saab eristada aktiivset ravi inaktiivsest (ingl *assay sensitivity*). Esmane tulemusnäitaja oli sügava neutropeenia kestus esimese kemoterapiatsükli jooksul. Juhuslikustati 348 haiget, tulemused näitasid võrreldud ravi-

mite ekvivalentset toimet: sügav neutropeenia rinnavähipatsientidel kestis pärast esimest keemiaravi tsüklit keskmiselt 1,1 (XM02), 1,1 (Neupogen) ja 3,9 (platseebo) päeva. Febriilse neutropeenia sagedus pärast esimest tsüklit oli samuti väiksem XM02 (12,1%) ja Neupogeni rühmas (12,5%) võrreldes platseeboga (36,1%) (6).

Plaatinapreparaati sisaldavat kemoterapiat saanud kopsuvähahaigetel (n = 240) kestis sügav neutropeenia keskmiselt 0,5 päeva XM02 rühmas ja 0,3 päeva Neupogeni rühmas, erinevus oli 0,157 päeva (95% uv -0,114 kuni 0,428 päeva). Febriilse neutropeenia sagedus XM02 grupis oli 15,0% ja originaalravimi grupis 8,8%. Mitte-Hodgkini lümfoomiga tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga (CHOP) ravi saanud haigetel (n = 92) kestis sügav neutropeenia esimeses tsükli keskmiselt 0,5 (XM02 grupis) ja 0,9 päeva (originaalravimi grupis), erinevus oli -0,378 päeva (95% UV -0,837 kuni 0,08 päeva). Febriilse neutropeenia sagedus XM02 rühmas oli

Tabel 1. Euroopa Liidus müügiloa saanud filgrastiimiga ja somatropiiniga sarnased ravimid. Eestis kasutati TevaGrastimi 2010. ja 2011. aastal vastavalt 5031 ja 7687 pakendit

Toimeaine	Müügiloahoidja	Ravimi nimi	Originaalravim
Filgrastiim	Ratiopharm GmbH	Ratiograstim®	Neupogen®
	Teva Generics GmbH	TevaGrastim®	Neupogen®
	CT Arzneimittel GmbH	Biograstim®	Neupogen®
	Sandoz GmbH	Zarzio®	Neupogen®
	Hexal GmbH	Filgrastim HEXAL®	Neupogen®
Somatropiin	Hospira UK Ltd	Nivestim®	Neupogen®
	Sandoz GmbH	Omnitrope®	Genotropin®
	BioPartners GmbH	Valtropin®*	Humatrope®

* Müügiluba tagasi võetud ja ravimit ei turustata.

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Korrespondent autor:
Alar Irs,
alar.irs@ut.ee

Võtmesõnad:
sarnased bioloogilised ravimid, somatropiin, filgrastiim, kliiniline uuring, asendamine, ohutusjärelvalve

11,1% ja originaalravimi rühmas 20,7% (7).

Ravimi müügiloa andmise üle otsustades hinnati ravimite ohutust kolme kliinilise uuringu järgi, mitmete kõrvaltoimete esinemissageduses nähti väikeseid erinevusi nii originaal- kui ka uuritava ravimi kahjuks, ent Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee pidas ravimite tõhusust ja ohutust uuritud näidustusel summaarselt võrreldavaks. Diskussiooni vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimise näidustuse üle käsitlesime oma esimeses artiklis (1).

Erinevalt eelmisest põhinevad **EP2006 (Zarzio, Filgrastim Hexal)** kohta käivad andmed neljal tervetel vabatahtlikel ($n = 146$) korraldatud farmakokineetika ja farmakodünaamika parameetreid selgitaval uuringul ning ühel kolmanda faasi uuringul, mis kaasas 170 keemiaraavi saavat rinnavähahaiget (8). Kõik esimese faasi uuringud olid mitut keskust kaasavad juhuslikustatud topeltpimedad ristuurinud, kus hinnati ühe või mitme annuse ning erinevate manustamisviiside kasutamist. Ravimi farmakodünaamilise mõju hindamiseks määrati neutrofiilide arv ja CD34+ rakkude hulk kuni 14 päeva pärast ravimi manustamist (8). Kõik neli esimese faasi uuringut näitasid EP2006 ja Neupogeni farmakodünaamilist sarnasust olenemata annusest ja manustamisviisist. Väikse annuse puhuse biosaadavuse (annus 2,5 µg/kg nahaalusi manustatult) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) rühmadevahelise suhte usaldusvahemiku alumine piir (vastavalt 79,68 ja 77,39) jäi väljapoole tavalist ekvivalentusvahemikku (0,8–1,25). Analüüsi vastavalt ELISA alusel määratud annusele kohandades kadus erinevus biosaadavuses, ent jäi püsima C_{max} puhul.

Kliiniline uuring ei oleks olnud selle toote puhul nõutav, sest farmakodünaamikauuringud näitasid sarnast toimet ja toimemehhanismi on kõikide näidustuste puhul sama (luuüdirakkude otsene stimulatsioon

ühe spetsiifilise rakupinna retseptori vahendusel). Tootja korraldas siiski III faasi võrdlusrühmata uuringu rinnavähahaigetele, kus EP2006 toimet hinnati kemoteraapiast tingitud sügava neutropeenia primaarse profülaktika seisukohalt (8). Tulemusi võrreldi Neupogeni kohta avaldatud andmetega. Sügava neutropeenia kestus pärast esimest tsüklit oli 1,8 päeva. Sügava neutropeenia sagedus oli EP2006 rühmas väiksem (47%) kui varem publitseeritud uuringutes viidatavat ravimit saanud rühmades (79% ja 83%). Erinevuse põhjuseks võib olla uuringurühmade heterogeensus, kuna EP2006 uuringus ei olnud kasvajaahaiged varem kemoteraapiat saanud, seevastu originaalravimiga tehtud avaldatud uuringutesse oli kaasatud eelnevalt kemoteraapiat saanud haigeid (8).

Kolmanda Neupogeniga sarnase bioloogilise ravimi **PLD108 (Nivestim)** arendamisel tehti ravimi ulatuslik füüsikalise-keemiline võrdlusanalüüs Neupogeniga. Tulemused näitasid, et molekulaarsetelt omadustelt, puhtusastmelt ja bioloogiliselt aktiivsusest on ravimid sarnased (9). Kahe I faasi uuringu (korraldati 92 tervel täisaksvanul) andmeil oli uuritava ravimi biosaadavus võrdlusvahemiku ülemisel piiril ning farmakodünaamilised parameetrid originaalravimiga väga lähedased. III faasi uuring 279 kemoteraapiat saaval rinnavähahaigetele näitas, et sügava neutropeenia kestus uuritava ravimiga oli 1,6 päeva ning originaalravimiga 1,3 päeva, erinevuse usaldusvahemik jäi võrdlusvahemiku (–1 kuni +1 päev) sisse. Uuritava ravimi rühmas oli sügava neutropeenia esinemissagedus esimeses kemoteraapiatsüklis veidi suurem kui originaalravimiga (77,6 vs 68,2%). Selle kliinilise tähenduse selgitamiseks analüüsiti febrilise neutropeenia ja infektsioonide sagedust, milles olulisi erinevusi ei nähtud (10).

Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee pidas esitatud teadusandmeid piisavaks, et pidada PLD108 efektiivsust originaalravimiga terapeutiliselt ekvivalentseks. Ohutuse

poolt nähti PLD108 kasutajatel sagedasemat luu- ja lihasevalu, mis kajastub ka ravimomaduste kokkuvõttes. Kuna immunogeensusandmed olid müügiloa andmise ajaks piiratud, jätkub andmete kogumine kliinilise kasutamise foonil (11–13).

Ülevaade uuringutest kasvuhormooni preparaatidega

Omnitrope'i puhul sisaldas kliiniliste uuringute programm nii esimese kui ka kolmanda faasi uuringuid. Kokku tehti tervetel vabatahtlikel kolm farmakokineetika ja farmakodünaamika parameetreid selgitavat uuringut. Neist kahes võrreldi Omnitrope'i kaht ravimivormi originaalravimiga ning kolmandas neid omavahel. Kõikide korraldatud uuringute tulemuste analüüs näitas, et Omnitrope'i erinevad ravimivormid on farmakokineetiliselt ja farmakodünaamiliselt võrreldavad ning bioekvivalentsed Genotropiniga (14–16).

III faasi efektiivsusuuring koosnes kolmest alauuringust (14, 17). Uuringuist võttis osa 89 puberteedieelset last, kellel oli diagnoositud kasvuhormooni puudulikkus. Esmasteks tulemusnäitajateks olid kasv, kasv vastavalt vanusele ja soole (kasvu standardhälbe skoor) ja kasvu kiiruse standardhälbe skoor. Esimeses alauuringus, mis kestis üheksa kuud, võrreldi Omnitrope'i pulberravimivormi ($n = 44$) Genotropiniga ($n = 45$). Teise alauuringu raames jätkasid patsiendid, kellele oli eelnevalt manustatud Omnitrope'i, sama vormiga veel kuus kuud, neil aga, kes olid eelnevalt saanud Genotropini, vahetati preparaat järgneva kuueks kuuks Omnitrope'i vastu. Kolmandas alauuringus jätkasid patsiendid ravi Omnitrope'i süstelahusega veel 69 kuud. Auksoloogilised ja laboratoorsed tulemusnäitajad olid gruppidel sarnased. Esimese kahe alauuringu patsientidel täheldati uuringuravimit saanute seas sagedamini kasvuhormoonivastased anti-kehi, millel olulist kliinilist mõju ei

täheldatud (14, 17, 18). Põhjalikumal uurimisel selgus, et uuringuravim sisaldas suures kontsentratsioonis tootmises kasutatava peremeesraku valke, mis võis olla antikehade tekke suurema sageduse põhjuseks. Selle välistamiseks lisati ravimi tootmisprotsessi puhastamisfaas, mis on probleemi kõrvaldanud. Seitse aastat kestnud jätku-uuring kinnitas Omnitrope'i tõhusust ja ohutust.

Valtropini uuringutes kasutati originaalravimina Humatrope'i (19, 20). Et müügiloahoidja loobus ravimi müügiloast ja turustamisest majanduslikel põhjustel (21), siis on uuringute andmed lühidalt summeeritud tabelis 3.

Tabel 2. Euroopa Liidu müügiloa saanud filgrastiimiga ja somatropiiniga sarnaste preparaatide biofüüsikaliste omaduste võrdlus ning kliinilistes uuringutes leitud efektiivsuse ja ohutuse statistiliselt olulised erinevused võrreldes originaalravimiga. Sulgudes toodud arvud osutavad vastavatele kirjandusallikatele

Sarnane bioloogiline ravim	Olulised biofüüsikalised erinevused	Erinevused kliinilis-farmakoloogilistes omadustes	Erinevused efektiivsuses	Erinevused ohutuses
Filgrastiimiga sarnased ravimid				
PLD108 (Nivestim®)	Ei ⁹	Ei ^{11,12}	Ei ¹³	Ei ¹³
EP2006 (Zarzio®, Filgrastim Hexal®)	Ei ²⁵	Ei ⁸	Ei ⁸	Ei ⁸
XM02 (Tevagrastim®, Biograstim®, Ratiograstim®)	Ei ³⁻⁵	Ei ^{3-5,26,27}	Ei ⁶	Ei ⁶
Somatropiiniga sarnased ravimid				
Omnitrope®	Jah ¹⁴	Jah ²²	Ei ^{14,17,23,18}	Jah ^{14,17,23,18}
Valtropine®	Ei ¹⁹	Ei ¹⁹	Ei ^{20,24}	Ei ^{20,24}

Tabel 3. Sarnaste bioloogiliste ravimite ning originaalravimite omaduste võrdlemiseks lisaks kvaliteedi ja prekliiniliste uuringutele korraldatud kliinilised uuringud. FK ja FD – farmakokineetiline ja farmakodünaamiline; s.c. – nahaalusi manustamine, i.v. – veenisisesi manustamine. Sulgudes esitatud viited kirjandusallikatele

Kliinilise uuringu number ja uuringutüüp	Uuritavad ja/või nende arv (täpsustamata juhul terved vabatahtlikud)	Originaalravim	Manustamisviis	Eesmärk
XM02 (Tevagrastim®, Biograstim®, Ratiograstim) kliinilised uuringud (3)				
XM02-01-LT: I faasi juhuslikustatud topeltptime ristuur	n = 56	Neupogen	s.c. 1 doos	FK ja FD parameetrite uuring, ohutuse selgitamine
XM02-05-DE: I faasi juhuslikustatud topeltptime ristuur	n = 144	Neupogen	s.c. ja i.v.	FK ja FD parameetrite ekvivalentsuse uuring, ohutuse selgitamine
XM02-02-INT: III faasi topeltptime juhuslikustatud mitmekeskuselise paralleeluur	XM02: n = 140 Neupogen: n = 136 Platseebo: n = 72 (1. tsükkel, edasi XM02) Keemiaravi saavad rinnavähiga patsiendid	Neupogen	s.c.	Terapeutilise ekvivalentsuse tõestamine toimes, ohutuse ja FK hindamine
XM02-03-INT: II faasi topeltptime juhuslikustatud mitmekeskuselise uuring	XM02: n = 158 Neupogen: n = 79 Keemiaravi saavad kopsuvähiga patsiendid	Neupogen	s.c.	Ohutuse ja FK hindamine, efektiivsuse kinnitamine
XM02-04-INT: III faasi topeltptime juhuslikustatud mitmekeskuselise uuring	XM02: n = 63 Neupogen: n = 29 Keemiaravi saavad mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendid	Neupogen	s.c.	Ohutuse ja FK hindamine, efektiivsuse kinnitamine
EP2006(Zarzio®, Filgrastim Hexal) kliinilised uuringud (28)				
EP06-101: I faasi juhuslikustatud topeltptime ristuur	n = 40	Neupogen	s.c. mitu doosi	Bioekvivalentsuse tõestamine, FD parameetrite võrdlus, ohutuse selgitamine
EP06-102: I faasi juhuslikustatud topeltptime ristuur	n = 26	Neupogen	i.v. 1 infusioon	Bioekvivalentsuse tõestamine, FD parameetrite võrdlus, ohutuse selgitamine
EP06-103: I faasi juhuslikustatud topeltptime mitme annusega ristuur	n = 56	Neupogen	s.c.	FD ekvivalentsuse tõestamine, FK võrdlus, ohutuse selgitamine
EP06-105: I faasi juhuslikustatud topeltptime ristuur	n = 24	Neupogen	s.c. 1 doos	FD ekvivalentsuse tõestamine, FK võrdlus, ohutuse selgitamine
EP06-301: III faasi avatud võrdlusgrupita uuring	n = 170 Esmakordselt kemoterapiat saavad rinnavähiga patsiendid	Neupogen (avaldatud uuringute alusel)	s.c.	Ohutuse hindamine ja immunogeensuse uurimine
PLD108 (Nivestim) (10)				
GCF061: I faasi juhuslikustatud avatud ristuur	n = 44	Neupogen	1 doos, s.c või i.v.	FK ja FD parameetrite võrdlus

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

Kliinilise uuringu number ja uuringutüüp	Uuritavad ja/või nende arv (täpsustamata juhul terved vabatahtlikud)	Originaalravim	Manustamisviis	Eesmärk
GCF062: I faasi juhuslikustatud topeltpime mitme annusega ristuur	n = 48	Neupogen	s.c.	FK ja FD parameetrite võrdlus
GCF071: III faasi topeltpime juhuslikustatud mitmekeskuseline uuring	n = 250 Kemoterapiat saavad invasiivse rinnavähiga patsiendid	Neupogen	s.c.	Terapeutilise ekvivalentsuse tõestamine toimes, ohutuse ja immunogeensuse võrdlemine
Omnitrope'i kliinilised uuringud (14)				
EP2K-99-PhISUSA: I faasi juhuslikustatud topeltpime ristuur	n = 12	Genotropin	s.c. 1 doos	FK ja FD parameetrite uuring, ohutuse selgitamine
EP2K-99-PhIUSA: I faasi juhuslikustatud topeltpime ristuur	n = 25	Genotropin	s.c. 1 doos	FK ja FD parameetrite uuring, ohutuse selgitamine
EP2K-00-PhIAQ : I faasi juhuslikustatud topeltpime somatropiini erinevate ravimivormide ristuur	n = 24		s.c. 1 doos	Bioekvivalentsuse tõestamine
EP2K-99-PhIII: III faasi avatud juhuslikustatud uuring (6 kuud)	Somatropiini pulber süstelahuse valmistamiseks: n = 44 Genotropin: n = 45 Kasvuhormoonidefitsiidiga lapsed	Genotropin	s.c.	Efektiivsuse tõestamine (kasv, vanusele ja soole standarditud kasv, kasvukiirus) 9 kuu andmete alusel ja ohutuse hindamine
EP2K-99-PhIIIFo: III faasi avatud juhuslikustatud uuring (3 kuud, eelmise jätk)	Somatropiini pulber süstelahuse valmistamiseks: n = 42 Genotropin: n = 44 Kasvuhormoonidefitsiidiga lapsed	Genotropin	s.c.	
EP2K-00-PhIIIAQ : III faasi avatud uuring (6 kuud, eelmiste jätk)	Somatropiini süstelahus: n = 44 Somatropiinipulber süstelahuse valmistamiseks: n = 42 Kasvuhormoonidefitsiidiga lapsed		s.c.	Efektiivsuse tõestamine (kasv, vanusele ja soole standarditud kasv, kasvukiirus) 9 kuu andmete alusel ja ohutuse hindamine
EP2K-02-PhIII-Lyo: III faasi avatud võrdlusgrupita mitme keskusega uuring	n = 51 Kasvuhormoonidefitsiidiga lapsed		s.c.	Efektiivsuse kinnitamine (kasv, vanusele ja soole standarditud kasv, kasvukiirus) ja ohutuse hindamine, immunogeensuse uurimine
Valtropini (19) kliinilised uuringud				
BP-EU-001: I faasi juhuslikustatud topeltpime ristuur	n = 24	Humatrope	s.c. 1 doos	Bioekvivalentsuse tõestamine
BP-EU-003: III faasi topeltpime juhuslikustatud mitmekeskuseline paralleeluur	Valtropin n = 99 Humatrope n = 50 Kasvuhormoonidefitsiidiga lapsed	Humatrope	s.c.	Originaalravimiga vähemalt võrde terapeutilise efektiivsuse tõestamine 12 kuu andmete alusel (kasvukiirus) ja ohutuse hindamine
BP-EU-002: III faasi avatud võrdlusgrupita uuring	n = 30 Turneri sündroomiga lapsed		s.c.	Efektiivsuse kinnitamine 12 kuu andmete alusel ja ohutuse hindamine

Kokkuvõte

Praeguseks kasutusele jõudnud sarnased bioloogilised ravimid on välja töötatud suhteliselt lihtsaid terapeutilisi valke sisaldavate originaalravimite järgi. Nende kliinilised uuringud ning senine edukas terapeutilise ekvivalentsuse määramine annavad alust arvata, et edaspidi tulevad kasutusele veelgi keerukamaid biomolekule sisaldavate originaalravimite sarnased preparaadid, mille puhul püütakse kliiniliste uuringute täiesti uue programmi asemel kasutada toimeaine kohta

juba teadaolevat infot, võrreldes uut ravimit juba põhjalikult uuritud originaalravimiga, kasutades selleks tundlikke farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi parameetreid ning kliinilisi tulemusnäitajaid.

See ei ole vajalik mitte ainult ravimiarenduses ja tervishoiusüsteemis kuluva rahalise ressursi säästmiseks, vaid on möödapääsmatu ka inimuuringu eetika printsiipidest lähtudes, sest uute ravimite uuringuid tuleb teha moel, mis minimeerib nii riski uuringutes osalejatele kui ka uuritavate arvu,

ning juba kasutusele võetud toimeainete puhul ei ole mõistlik uute ravimpreparaatide väljatöötamisel taas nullist alustada.

Kuna tegemist on bioloogiliste ravimitega, ei ole nende kvaliteedi ja kliiniliste toimete kirjeldamine lihtne ning mõlemas osas on teaduslikel meetoditel arenguruumi. Seetõttu on kõigi bioloogiliste ravimite, sh sarnaste bioloogiliste ravimite puhul jätkuvalt oluline kliinilises praktikas ja müügiloa andmise järgseis uuringuis nende toimet ning ohutust tähelepanelikult jälgida.

SUMMARY

Biosimilar somatotropins and filgrastims

Pille Harrison¹, Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2}

This is the third article in a series addressing the issues associated with the clinical use of biosimilar medicinal products. We describe clinical trials carried out with the biosimilar filgrastims (G-CSF) and recombinant human somatotropins (rhGH) which have received marketing authorisation in the European Union. The methods and the results of phase I pharmacokinetic/pharmacodynamic studies and phase III therapeutic equivalence studies are described together with a brief discussion of the views of the scientific board of the European Medicines Agency on the acceptability of minor differences between the biosimilar and reference products as demonstrated by the above studies.

Similarly to previous articles, we conclude that the biosimilars are an evolving subgroup of biological medicinal products the clinical development of which is increasingly complex due to the nature of these medicines and in the case of which the importance of post-authorisation safety (and possibly efficacy) evaluation is of utmost importance.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,
² Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Alar Irs,
 alar.irs@ut.ee

Keywords:
 biosimilar medicines, somatotropin, filgrastim,
 clinical trial, drug substitution, drug safety
 supervision

KIRJANDUS/REFERENCES

- Harrison P, Laius O, Irs A. Sarnased bioloogilised ravimid. *Eesti Arst* 2012;91:492–5.
- Harrison P, Laius O, Irs A. Sarnased bioloogilised ravimid – epoetiinid. *Eesti Arst* 2012;91:570–3.
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Tenvagrastim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA/H/C/827).
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Ratiograstim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA/H/C/825).
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Biograstim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA/H/C/826).
- del 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.
- Engert A, Griskevicius L, Zyuuzgin 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. *Leuk Lymphoma* 2009;50:374–9.
- Gascon P, Fuhr U, Sorgel F, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21:1419–29.
- Skrilin A, Radic I, Vuletic M, et al. Comparison of the physicochemical properties of a biosimilar filgrastim with those of reference filgrastim. *Biologicals* 2010;38:557–66.
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Nivestim. International Nonproprietary Name: filgrastim (EMA/H/C/001142).
- Waller CF, Bronchud M, Mair S, Challand R. Pharmacokinetic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgen filgrastim: results from a randomized, phase I trial. *Ann Hematol* 2010;89:927–33.
- Waller CF, Bronchud M, Mair S, Challand R. Comparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgen filgrastim: results from a randomized, phase I trial. *Ann Hematol* 2010;89:971–78.
- 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;33:504–11.
- European Medicines Agency. Omnitrope: European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf.
- Fuh U, Tuculanu D, Berghout A, et al. Bioequivalence between novel ready to use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitu-
- tion of Omnitrope and Genotropin. *Eur J Endocr* 2010;162:1051–58.
- Stanhope R, Sorgel F, Gravel P, et al. Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1339–48.
- Romer T, Saenger P, Peter F, et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Horm Res* 2009;72:359–69.
- Romer T, Peter F, Saenger P, et al. Efficacy and safety of a new ready-to-use recombinant human growth hormone solution. *J Endocrinol Invest* 2007;30:578–89.
- European Medicines Agency. Valtropin: European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000602/WC500047158.pdf.
- Peterkova V, Arslanoglu I, Bolshova-Zubkovskaya E, et al. A randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of Valtropin, a biosimilar growth hormone, in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2007;68:288–93.
- European Medicines Agency. Public statement on Valtropin (Somatotropin) withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130939.pdf.
- Stanhoe R, Sorgel F, Gravel P, et al. Bioequivalence studies of Omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1339–48.
- Pavlovic M, Girardin E, Kapetanovic L, et al. Similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone: European regulation. *Horm Res* 2008;69:14–21.
- Saenger P. Current status of biosimilar growth hormone. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:370329.
- Sorgel F, Lerch H, Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. *BioDrugs* 2010;24:347–57.
- Lubenu H, Sveikata A, Gumbrevicius G, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony stimulating factor products after subcutaneous injection in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:275–82.
- Lubenu 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.
- European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Zarzio. International Nonproprietary Name: filgrastim (EMA/H/C/000917).