Farm Hosp. 2010;**34(Supl 1):**45-50

ELSEVIER DOYMA

Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

Documento de Consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer

E. Aranda Aguilar[a], C. Camps Herrero[b], A. Carrato Mena[c], A. Clopés Estela[d], J.J. Cruz Hernández[e], O. Delgado Sánchez[f], E. Díaz-Rubio García[g], A. Domínguez-Gil Hurlé[h], B. Dorantes Calderón[i], P. García Alfonso[j] y A. Herrero Ambrosio[k]

[a]Servicio de Oncología Médica, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España
[b]Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General de Valencia, Valencia, España
[c]Servicio de Oncología Médica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España
[d]Servicio de Farmacia Hospitalaria, ICO Barcelona, Barcelona, España
[e]Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico y Universitario, Salamanca, España
[f]Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España
[g]Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico y Universitario San Carlos, Madrid, España
[h]Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico y Universitario, Salamanca, España
[i]Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de Valme, Sevilla, España
[j]Servicio de Oncología Médica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España
[k]Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital La Paz, Madrid, España

Introducción: objetivos del documento de consenso

Este documento de consenso surge con los objetivos de, por un lado, debatir sobre los retos y oportunidades que se nos plantean ante la aparición de los biosimilares y llegar a un consenso entre oncólogos y farmacéuticos de hospital, sobre cómo trabajar en equipo, cómo definir e identificar los biosimilares y cómo dimensionar su aporte en los ámbitos de la innovación y la contención del gasto farmacéutico.

Situación del mercado farmacéutico hospitalario

Según datos del Instituto Nacional de Estadística[1] (INE), desde 1995 la esperanza de vida en España se ha incrementado en más de 2 años hasta situarse en 80,23 años en 2005. En una población envejecida como es la española, el 60% de las personas mueren como consecuencia de una enfermedad de origen oncológico o cardiaco. El cáncer es, además, la primera causa de mortalidad prematura. Si se tienen en cuenta las muertes en menores de 75 años, el cáncer causó el 41% del total de esas defunciones en 2006.

A pesar de todo, estamos hablando de enfermedades que son potencialmente curables y, de hecho, actualmente, la supervivencia en los pacientes con cáncer es cercana al 60%. Esto es gracias a que la investigación en cáncer sigue avanzando permitiendo un mejor tratamiento de nuestros pacientes. Muestra de ello es que durante los últimos años se han lanzado numerosos fármacos oncológicos al mercado. Estos nuevos medicamentos son afortunadamente muy eficaces pero también de muy alto coste.

A estos datos hemos de añadir que, como todos conocemos, en España el sistema sanitario público ofrece cobertura gratuita para todos los pacientes.

Nuestros recursos son limitados, pero las necesidades y demandas son infinitas, por lo que, a pesar de los esfuerzos

1130-6343/$ - see front matter © 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

de la Administración estableciendo diferentes políticas sanitarias para la contención del gasto, año tras año los costes sanitarios siguen incrementándose.

Debemos tener en cuenta que no siempre se corresponde un mayor gasto sanitario con una mejor expectativa de vida. España, al igual que otros países, como Francia, Italia o Japón, está por encima de la curva de Preston, es decir, que se ha alcanzado una meseta en la curva de inversión en gasto sanitario frente a mayor expectativa de vida[2].

Esto nos lleva a que el análisis del impacto económico en nuestro sistema sanitario sea una necesidad, de hecho no sería ético no hacerlo. Tenemos, por lo tanto, que preocuparnos por la farmacoeconomía y debemos determinar cuál es el nivel de eficiencia para que una intervención sanitaria sea considerada coste-efectiva.

Cuando analizamos el gasto en medicamentos utilizados en los tratamientos para el cáncer[3-9], vemos que suponen el 3,5% del gasto total farmacéutico en nuestro país, pero su crecimiento es prácticamente el doble que el del mercado farmacéutico general (media del 17,8 *vs.* 8,4% por año).

Los beneficios del empleo de medicamentos oncológicos son evidentes no sólo en supervivencia, sino también en calidad de vida. No obstante, dado el elevado número de pacientes afectados, y el alto coste de los medicamentos, la racionalización en la utilización de estos medicamentos es una herramienta fundamental para la contención del gasto farmacéutico.

Capítulo aparte es el papel que representan dentro del gasto farmacéutico los medicamentos biotecnológicos. Los costes asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de estos fármacos suelen ser sensiblemente más elevados que el de los fármacos tradicionales, de síntesis química, debido a su mayor complejidad, lo que determina un precio generalmente más elevado. El consumo de fármacos biotecnológicos en España es mayoritariamente hospitalario (90% sobre el total). A esto hemos de añadir que entre los 10 medicamentos que suponen mayor gasto en los hospitales, 8 son fármacos biotecnológicos.

Además, tanto los medicamentos biotecnológicos en investigación[10,11] (418 medicamentos en 2006, frente a 633 medicamentos en 2008) como las autorizaciones de nuevos medicamentos biotecnológicos (desde el año 2002 se autorizan más de 35 nuevos fármacos biotecnológicos por año) aumentan año tras año. El 45% del gasto farmacéutico en los hospitales corresponde a medicamentos biotecnológicos y este porcentaje sigue creciendo cada año. Los biosimilares, al introducir competencia en el mercado, pueden ayudar a contener el gasto, a permitir la adquisición de nuevos fármacos, por tanto, a mejorar el tratamiento a nuestros pacientes.

Corrección de la neutropenia asociada en los pacientes con cáncer. Opciones de tratamiento

La neutropenia es el efecto adverso hematológico más común y también una de las toxicidades limitantes de dosis más comunes en el tratamiento quimioterápico. La duración y la severidad de la neutropenia son los principales factores de riesgo en el desarrollo de infecciones durante un episodio neutropénico. En pacientes en tratamiento quimioterápico, la neutropenia febril es un efecto adverso serio y una de las principales causas de urgencias oncológicas, que puede amenazar la vida. Estudios recientes en pacientes hospitalizados estiman que la mortalidad asociada a la neutropenia febril se encuentra entre el 7 y el 11%[12,13].

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) aumentan la producción de neutrófilos y se utilizan para evitar las complicaciones asociadas a la neutropenia.

En todos los tipos de cáncer, más del 50% de los episodios de neutropenia febril ocurren durante el primer ciclo de quimioterapia, de ahí la importancia de una adecuada profilaxis. Las nuevas guías, tanto europeas como americanas, recomiendan el uso profiláctico de G-CSF cuando se espera una incidencia de neutropenia febril mayor del 20%, o cuando existen factores de riesgo adicionales para la neutropenia[14-16]. El uso profiláctico de G-CSF reduce el riesgo de neutropenia febril en un 50%[17,18]. También es muy importante que se inicie el tratamiento con G-CSF entre las 24 y las 72 h, ya que un retraso en estos tiempos de administración conlleva un aumento de la incidencia de neutropenia febril.

El uso terapéutico de G-CSF se recomienda para tratar episodios de neutropenia febril pero no para tratar episodios neutropénicos afebriles. Además, el uso de G-CSF se considera efectivo cuando se utiliza para la movilización de células madre previa a quimioterapia de altas dosis. Las consecuencias de la neutropenia y la neutropenia febril son retrasos y reducciones de dosis en la quimioterapia programada comprometiendo su intensidad y, consecuentemente, una probable disminución en la eficacia del tratamiento. Por otro lado, la neutropenia febril conlleva importantes costes económicos derivados de los ingresos hospitalarios, procedimientos de diagnóstico y el uso de antibióticos intravenosos de amplio espectro.

En la actualidad existen cuatro opciones de tratamiento con G-CSF:

1. Filgrastim (Neupogen®).
2. Pegfilgrastim (Neulasta®).
3. Lenograstim (Granocyte®).
4. Filgrastim (Ratiograstim®).

En el caso de Ratiograstim®, es el primer filgrastim biosimilar autorizado por la EMEA, y tiene las mismas indicaciones que su medicamento de referencia Neupogen®[19].

Biosimilares: definición y situación regulatoria en Europa

El concepto de biosimilar es diferente al de genérico. Los genéricos contienen exactamente el mismo principio activo que el fármaco innovador, los biosimilares no tienen por qué ser totalmente idénticos al original. Esta diferencia se debe a la naturaleza intrínseca de los fármacos de origen biotecnológico, a su variabilidad intramolecular. Cuando expira la patente de un fármaco de síntesis química, el laboratorio que quiere comercializar un fármaco genérico debe demostrar que es bioequivalente al de referencia. En el caso de los biosimilares, aparte de la bioequivalencia, hay que demostrar comparabilidad en cuanto a calidad, eficacia y seguridad, lo que lleva a un desarrollo clínico que incluye estudios preclínicos y ensayos clínicos fase I y fase III[20].

La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) nos da la siguiente definición de biosimilar: *fármaco de origen biotecnológico, generalmente una proteína recombinante, producido de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMEA referidas a calidad, eficacia y seguridad, y que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado*[21].

La EMEA es un órgano descentralizado de la Unión Europea (UE) que tiene su sede en Londres. Su principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario. Dentro de los distintos comités que la componen, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) es el comité evaluador para medicamentos de uso humano. El CHMP está compuesto por un representante de cada estado miembro más un grupo de expertos. A su vez, dentro del CHMP existen una serie de grupos de trabajo expertos en determinados campos. Uno de ellos es el Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP), un grupo de trabajo experto en el campo de los biosimilares.

La autorización de comercialización de un biosimilar sólo puede obtenerse a través de la EMEA y mediante un proceso centralizado, es decir, es una aprobación única para toda la Unión Europea (UE). Este proceso centralizado es obligatorio[22] para todos los productos desarrollados por medio de algunos de los siguientes procesos biotecnológicos:

- Tecnología ADN recombinante.
- Expresión controlada de los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluyendo las células de mamífero transformadas.
- Métodos del hibridoma y anticuerpos monoclonales.

Además de aquellos fármacos cuya indicación terapéutica sea virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, desórdenes neurodegenerativos, diabetes y en el caso de los medicamentos huérfanos.

Los requisitos para la autorización de un biosimilar son los siguientes:

- Que sea un producto biotecnológico (proteína recombinante).
- Que el producto de referencia haya sido aprobado con anterioridad en la Unión Europea según un expediente completo según lo previsto en el Artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE y enmiendas. El medicamento de referencia se utilizará a lo largo de todo el programa de comparabilidad para los estudios de calidad, seguridad y eficacia durante el desarrollo del medicamento biosimilar con el fin de obtener datos y conclusiones coherentes.
- Que haya caducado la patente del producto de referencia.
- Que siga un procedimiento centralizado obligatorio por parte de la EMEA.
- Que sea comparable en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto de referencia.

La EMEA ha desarrollado unas guías perfectamente establecidas que definen el proceso de autorización que deben seguir los biosimilares. La Directiva Europea 2001/83/EC, modificada por la Directiva 2003/63/EC y por la Directiva 2004/27/EC, define el proceso regulatorio para los biosimilares y establece guías específicas[18] (fig. 1) sobre los datos científicos necesarios para probar la similitud entre el biosimilar y el producto de referencia. Estas guías específicas para biosimilares constan de una guía de carácter *general*, una guía sobre *calidad* y otra sobre los aspectos *clínicos y no clínicos* que deben cumplir los biosimilares. Por último, existen unas guías específicas para cada producto *(anexos)* que definen desde el diseño que deben tener los ensayos clínicos a realizar para su registro hasta cuándo se puede extrapolar una indicación y cómo evaluar la seguridad del fármaco. Todas estas guías están en constante actualización y se prevé la publicación de anexos adicionales a medida que surja la necesidad.

Para una mejor farmacovigilancia, la EMEA definió una guía para la gestión de riesgos *(Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use)* aplicable a todo medicamento de uso humano cuya solicitud de autorización sea a través de la EMEA, incluidos los biosimilares[23]. Esta guía está en vigor desde noviembre de 2005. Para aquellos productos en cuya evaluación no han surgido preocupaciones especiales, la farmacovigilancia de rutina es suficiente para monitorizar la seguridad postautorización, sin la necesidad de acciones adicionales, como estudios de seguridad.

En cuanto a la trazabilidad de los biosimilares, como con otros medicamentos, depende de múltiples factores:

- International Non-propietary Name (INN); Denominación Común Internacional (DCI).
- Nombre comercial.
- Fabricante.
- Número de lote.
- Sistema de farmacovigilancia bien definido.
- Requisitos poscomercialización de información sobre acontecimientos adversos.

Consultado el grupo de expertos sobre INN de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, 4-5 de septiembre de 2006), acerca de si los biosimilares deberían tener un INN distinto para una mejor trazabilidad, este grupo de expertos dice en una de sus recomendaciones: "Los INN deben estar basados, como hasta ahora, en consideraciones acerca de las características moleculares y la clase farmacológica. No debe llevarse a cabo ningún proceso específico para denominar a los biosimilares. Los INN para estos productos deben ser asignados de acuerdo a los procesos estándar establecidos para nombrar a los biológicos. No debe haber cambios en esta política y no debe darse un INN distinto para indicar que es un producto biosimilar"[24].

Actualmente, existen los siguientes medicamentos biosimilares aprobados por la EMEA y comercializados en España:

- Omnitrope® (somatropina), Sandoz.
- Binocrit® (epoetina alfa), Sandoz.
- Retacrit® (epoetina zeta), Hospira.
- Ratiograstim® (filgrastim), ratiopharm GMBH.

La razón de ser de los biosimilares es introducir competencia en el mercado mediante un descenso de los precios. En España, el precio de venta de laboratorio (PVL) es un 30% inferior al del original de referencia, esto provocará, en

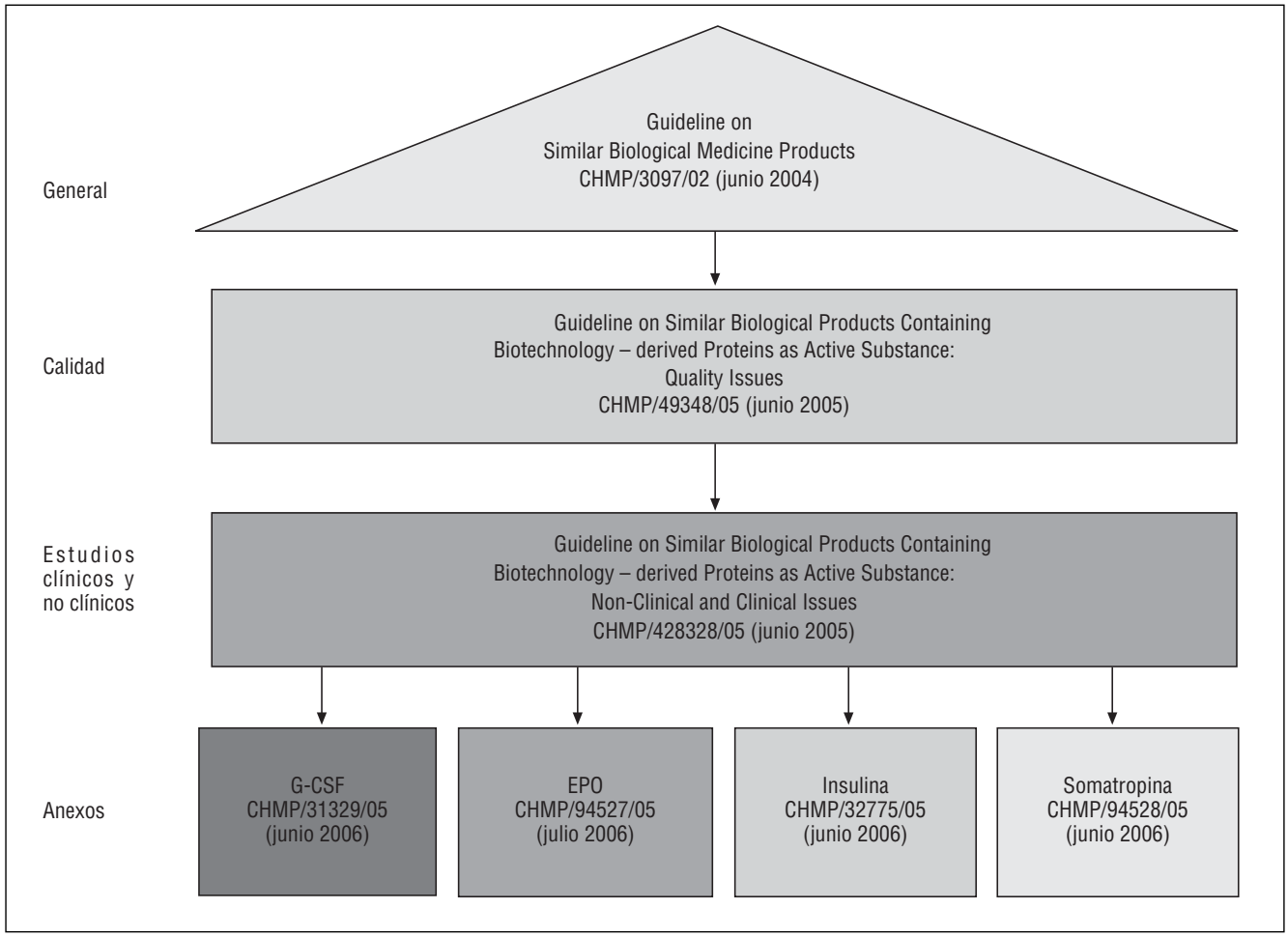

Figura 1 Guías específicas para biosimilares. CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; G-CSF: factores estimuladores de colonias de granulocitos.

cualquier caso, un descenso en el coste de adquisición del original, con lo que finalmente habrá un beneficio para el sistema sanitario.

La introducción de biosimilares en Europa será progresiva, y se esperan tres etapas diferenciadas en función de la fecha de expiración de las patentes y del grado de complejidad de los productos:

- Proteínas recombinantes (las que actualmente estamos incorporando).
- Proteínas químicamente modificadas de vida media larga *(long acting)*.
- Anticuerpos monoclonales.

Consenso: recomendaciones/conclusiones

En primer lugar, consideramos que es fundamental seguir con la difusión y formación a médicos y farmacéuticos sobre biosimilares. Es deseable que, en la medida de lo posible, esta información sea independiente y que se aprovechen congresos de nuestras sociedades científicas para ampliar nuestros conocimientos sobre esta nueva generación de productos. Sigue existiendo un cierto desconocimiento respecto a los biosimilares que debemos intentar cubrir, ya que seguro que van a desempeñar una importante función dentro de nuestro entorno en el futuro.

Los medicamentos biotecnológicos son fármacos de una complejidad muy superior a la de los medicamentos tradicionales o de síntesis química. Por esta razón, ante la finalización de la patente de los primeros medicamentos biotecnológicos, la EMEA ha desarrollado unas guías que definen el proceso de autorización que deben seguir los biosimilares. Todas estas guías están en constante actualización. Por otra parte, en el desarrollo y fabricación de biosimilares, la EMEA exige los mismos estándares de calidad (GMP) que para los medicamentos innovadores. En Europa, los medicamentos biotecnológicos (incluidos los biosimilares) sólo pueden ser autorizados a través de un proceso centralizado que es válido para todos los estados miembros. La propuesta de autorización de los biosimilares corresponde al CHMP de la EMEA, que es el mismo que para los productos innovadores.

Por todo lo indicado, entendemos que la normativa europea establecida por la EMEA asegura la calidad, eficacia, seguridad y comparabilidad con el producto de referencia, y nos proporciona las garantías necesarias para la utilización de los biosimilares en nuestros hospitales de la misma manera que lo hacemos con el resto de los medicamentos biotecnológicos autorizados por la EMEA.

Inherente a los propios medicamentos biotecnológicos, sean originales o biosimilares, es el hecho de no ser "idénticos" lote a lote de producción o el riesgo potencial de producir inmunogenicidad, a diferencia de las pequeñas moléculas obtenidas por síntesis química que no presentan estos problemas. Por esta razón es por la que la EMEA ha considerado establecer una normativa específica para la autorización de los biosimilares. Cuando se indica que en los medicamentos biotecnológicos el "producto es el proceso", se debe recordar que desde su lanzamiento los medicamentos biotecnológicos también han sufrido modificaciones en sus procesos de producción (incluidos vectores y master cell bank). Desde el año 2003, estas modificaciones deben ser comunicadas a la EMEA.

La esperanza de vida en España se encuentra entre las más altas de Europa, pero esto conlleva un incremento de las enfermedades relacionadas con una población más envejecida y, en consecuencia, también del gasto sanitario. Los tratamientos actuales para el cáncer han permitido aumentar la supervivencia de nuestros pacientes, así como su calidad de vida, pero el gasto en medicamentos oncológicos crece año tras año al doble de velocidad que el gasto farmacéutico global. Esto se debe a que los nuevos fármacos, en su mayor parte biotecnológicos, son eficaces (incrementan la eficacia de los tratamientos anteriores), pero también muy costosos. Ante esto, la racionalización al emplear los medicamentos que tenemos a nuestra disposición ha de ser una herramienta para la contención del gasto farmacéutico. Como gestores en nuestros hospitales, oncólogos y farmacéuticos hemos de buscar el mejor beneficio para el paciente, dentro de un sistema que tiene que ser eficiente.

Los biosimilares pueden ayudar introduciendo competencia en el mercado de los medicamentos biotecnológicos ayudando a disminuir los precios y, por lo tanto, al sostenimiento financiero de los sistemas públicos. Esta situación ya se está produciendo en España. En el caso concreto de los factores estimuladores de colonias de granulocitos, la reciente aparición del biosimilar de filgrastim nos proporciona junto a los otros G-CSF ya comercializados (filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim) la posibilidad de elegir entre varias opciones de tratamiento, a la vez que nos presenta un entorno más competitivo. Se debe promover por parte de los hospitales la elección del tratamiento más coste-efectivo que asegure la corrección adecuada de la neutropenia. Consideramos importante que se establezcan internamente vías de comunicación para la decisión consensuada entre los departamentos de farmacia, oncología y hematología de los hospitales, que garanticen que el punto anterior se cumpla. El uso de un medicamento biotecnológico, tanto si se trata de un original como de un biosimilar, debería ser comunicado o consensuado con las especialidades implicadas.

La trazabilidad de una molécula en el hospital queda garantizada no sólo por su DCI, sino también por su nombre comercial, número de lote y fecha de caducidad. En relación con este tema, consultado el grupo de expertos sobre INN de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, 4-5 de septiembre de 2006), concluye que no debe haber cambios en esta política y no debe darse un INN distinto para indicar que es un producto biosimilar.

Por lo tanto, consideramos que la controversia científica en cuanto a la intercambiabilidad de los medicamentos biotecnológicos (tanto originales como biosimilares), que para todos debe ser tratada con mayor cautela en los tratamientos crónicos, no tiene sentido en los tratamientos agudos, como es el caso de filgrastim.

No todos los fármacos biotecnológicos tienen la misma complejidad. Cada biosimilar debe ser analizado de forma individual y distinta. De hecho, por esta razón la EMEA ha elaborado anexos específicos para cada una de las moléculas biotecnológicas cuya patente ha expirado. Filgrastim es por sus características de los que podríamos considerar más simples. Se trata de una molécula no glicosilada, y en la que nunca se han dado casos de inducción de anticuerpos.

Con los datos recogidos en esta Reunión de Consenso sobre el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos biosimilares para la corrección de la neutropenia asociada en pacientes con cáncer, para oncólogos y farmacéuticos hospitalarios, concluimos que Ratiograstim® es una alternativa terapéutica a Neupogen®.

Por último, no tendría sentido dejar sin opciones de intercambio terapéutico los medicamentos biotecnológicos en nuestros hospitales. Los biosimilares son la única opción de competencia y ahorro en el hospital para aquellos fármacos biotecnológicos que hasta ahora no tenían alternativas terapéuticas equivalentes. Teniendo en cuenta que, en los hospitales, el gasto farmacéutico en medicamentos biotecnológicos es del 45% y este porcentaje sigue creciendo año a año, esperamos que los biosimilares nos ayuden a la contención del gasto en nuestro sistema sanitario, y nos permitan poder seguir progresando en la adquisición de nuevos fármacos y proporcionar el mejor tratamiento a nuestros pacientes.

Bibliografía

1. INE. Anuario estadístico de España. Principales causas de fallecimientos según CIE; 2002. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario05/anu05_5salud.pdf
2. World Health Organization (WHO). World Health Report; 2000.
3. Instituto de información sanitaria. Barómetro Sanitario 2003. Resultados generales. Disponible en: http://www.msc.es/Diseno/sns/sns_sistemas_informacion.htm
4. Memoria del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INSALUD). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. Disponible en: http://www.msc.es/insalud/home.htm
5. OECD Health data base 2003 [consultado 8/2003]. Disponible en: www.oecd.org
6. Observatorio SNS. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
7. Puig-Junoy J. ¿Es la financiación sanitaria suficiente y adecuada? Gac Sanit. 2006;20:96-102.
8. Rodríguez-Monguió R, Antoñanzas F. Healthcare rationing in Spain. Framework, descriptive analysis and consequences. Pharmacoeconomics. 2006;24:537-48.
9. Antoñanzas F, Rodríguez R, Sacristán JA, Illa R. Los medicamentos en la Unión Europea: el tándem comercio-salud. Gac Sanit. 2005;19:151-67.
10. Biotechnology Medicines in Development, Report 2006. Disponible en: http://www.allhealth.org/BriefingMaterials/PhRMA418BiotechMeds-415.pdf
11. Biotechnology medicines in development, Report 2008. Disponible en: http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf
12. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. 2006;106:2258-66.

13. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. Cancer. 2005;103:1916-24.
14. Douglas Rizzo J, Somerfield MR, Hagerty KL. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(1).
15. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. European Journal of Cancer. 2007;43:258-70.
16. Cancer –and chemotherapy– induced anemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2009;3.
17. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B (2002). Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. Am J Med. 2006;112:406-11.
18. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. (2007) Impact or primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25:3158-67.
19. European Medicines Agency (EMEA). European Public Assessment Report for Ratiograstim® (H-C-825).
20. European Medicines Agency (EMEA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance. Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA/CHMP/BWP/42832/2005.
21. European Medicines Agency (EMEA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04.
22. European Commission. Volume 2A. Procedures for Marketing Authorisation. Chapter 4. Centralised Procedure.
23. EMEA/CHMP/96268/2005.
24. Who Informal Consultation on International Non-proprietary Names (INN)? Policy for Biosimilar Products. INN Working Document 07.211.