

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาฉบับสาธารณะ
 Public assessment report for biosimilar medicinal product
 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Nivestim®
 ลงวันที่ 9 พฤศจิกายน 2560
 ครั้งที่ 1 เมื่อวันที่ 10 กรกฎาคม 2561
 จัดทำโดย
 กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ
 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of product	Nivestim®
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	ฟิลกราสติม (Filgrastim)
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Solution for injection/infusion
ความแรง Strength	120 ug/0.2 ml, 300 ug/0.5 ml และ 480 ug/0.5 ml
ช่องทางการบริหารยา Route(s) of administration	Subcutaneous or Intravenous use
ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน Therapeutic indication(s)	<p><u>ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏตาม SmPC</u></p> <p>Filgrastim is indicated for</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increase risk of prolonged severe neutropenia 2. The mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC) 3. In patients, children or adults, with severe congenital,

	<p>cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $\leq 0.5 \times 10^9/L$ and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events</p> <p>4. The treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/L$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate</p> <p><u>ข้อบ่งใช้ตามที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน</u></p> <p>นิเวสทิมใช้เพื่อ</p> <ul style="list-style-type: none"> - เพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวเพื่อช่วยป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่แพทย์ตรวจแล้วว่าเหมาะสมที่จะใช้ยานี้ เช่น ได้รับเคมีบำบัด ปลุกถ่ายไขกระดูก เป็นต้น - เพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีปลูกถ่ายไขกระดูก
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และ วันที่ลงเลขรับคำขอ	1C 15110/60 (NBS), 1C 15111/60 (NBS) 9 พฤศจิกายน 2560
E-Identifier Number	e6000061

สารบัญ

	หน้า
ส่วนที่ 1 บทนำและสรุปการประเมิน / Part 1: Introduction and summary review	6
ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part 2: Summary of the dossier	8
2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)	8
2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)	8
2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)	8
2.2.2 แหล่งผลิต (Source)	9
ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ / Part 3 : Analytical (Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation	10
3.1 Drug substance	10
3.1.1 Manufacture	10
3.1.2 Characteristic	10
3.1.3 Control of drug material	11
3.1.4 Container closure system	12
3.1.5 Stability	12
3.1.6 Comparability exercise for drug substance	12
3.2 Drug product	12
3.2.1 Manufacture	12
3.2.2 Qualitative and quantitative particulars of the constituents	13
3.2.3 Control of drug product	14
3.2.4 Container closure system	15
3.2.5 Stability	15
3.2.6 Comparability exercise for drug product	16
สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)	17
ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง /Non-clinical documentation	18
4.1 Pharmacology	18

	4
4.1 Pharmacokinetics (<i>ADME</i>)	18
4.3 Toxicology	20
ผลการประเมิน	21
ส่วนที่ 5 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part 5: Clinical Study Reports	22
ผลการศึกษาด้าน Pharmacokinetic	25
ผลการศึกษาด้าน Pharmacodynamics	27
ผลการศึกษา Clinical Efficacy	29
ผลการศึกษา Clinical Safety	33
ภาคผนวก	41
ภาคผนวกที่ 1	42
ภาคผนวกที่ 2	46

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AE	Adverse event
ANC	Absolute neutrophil count
AUC	Area under curve
Cmax	Concentration maximum
Cmin	Concentration minimum
EU	European Union
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonization
IDSA	Infectious Disease Society of America
IU	International unit
PD	Pharmacodynamics
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PICs	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PK	Pharmacokinetics
RMP	Risk management plan
SmPC	Summary of product characteristic
SAE	Serious adverse event
USP	United States Pharmacopoeia (USP)
ug	microgram
PETG/HDPE	Polyethylene terephthalate G/High-density polyethylene

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับฉีดยา
 คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Nivestim® (Filgrastim)
 เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา: 1C 15110/60(NBS), 1C 15111/60(NBS)
 E-identifier: e6000061
 (Manufacturing site: Hospira Zagreb Ltd. Republic of Croatia)
 ลงวันที่ 9 พฤศจิกายน 2560

ส่วนที่ 1 บทนำ Part 1: Introduction

ยาเคมีบำบัดมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็ง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดหรือโรคสงบมากขึ้น แต่ยาที่มีผลทำลายไขกระดูกทำให้เกิดภาวะเลือดจาง thrombocytopenia และ neutropenia โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการใช้ยาเคมีบำบัด คือ การติดเชื้อที่เป็นผลจากภาวะนิวโทรฟิลเนีย (Neutropenia) ส่งผลให้ต้องชะลอการรักษาโรคมะเร็ง สมาคมโรคติดเชื้อแห่งสหรัฐอเมริกา(1) (Infectious Diseases Society of America: IDSA) ให้คำจำกัดความของ Neutropenia ว่าเป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีจำนวนนับของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophils) ในเลือด (absolute neutrophil count: ANC) น้อยกว่า 500 cell/mm³ หรือ มี ANC น้อยกว่า 1000 cell/mm³ แต่มีแนวโน้มจะลดลงจนน้อยกว่า 500 cell/mm³ เนื่องจากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลเป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการจับกิน (phagocyte) นิวโทรฟิลจึงเป็นด่านแรกที่จะต่อสู้ทำลายเชื้อแบคทีเรียและเชื้อที่รุกรานเข้ามาในร่างกาย ค่าปกติของจำนวนนับของนิวโทรฟิล คือ 2,500-6,000 cell/mm³ การที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลงจึงทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น

สมาคมทางการแพทย์มีคำแนะนำให้ใช้ Filgrastim ในการรักษาภาวะNeutropenia ที่สำคัญดังนี้
จาก ASCO 2015 Recommendations for the Use of WBC Growth Factor(2) :

American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update แนะนำให้ใช้ Filgrastim สำหรับ

- Prophylactic use when the risk of febrile neutropenia is approximately 20% or higher and no other equally effective and safe regimen that does not require hematopoietic colony-stimulating factors (CSF) is available
- Primary prophylaxis for the prevention of febrile neutropenia in patients who are at high risk on the basis of age, medical history, disease characteristics, and myelotoxicity of the chemotherapy regimen
- Dose-dense regimens that require CSFs should only be used within an appropriately designed clinical trial or if supported by convincing efficacy data
- Current recommendations for the management of patients exposed to lethal doses of total-body radiotherapy, but not doses high enough to lead to certain death as a result of injury to other organs, include the prompt administration of CSFs

ESMO 2016 Management of febrile neutropenia : European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines(3) แนะนำให้ใช้ Filgrastim สำหรับ

- For primary prophylaxis of febrile neutropenia (FN) in cancer therapy
- Patients with reduced bone marrow reserve due to extensive radiotherapy
- Patients who are neutropenia in the context of HIV infection

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Myeloid Growth Factors, Version 2.2017 (4) แนะนำให้ใช้ Filgrastim สำหรับ

- For febrile neutropenia in cancer chemotherapy
- Management of febrile neutropenia (sepsis syndrome, absolute neutrophil count (ANC <100/ μ L, Age > 65 years, neutropenia expected to be more than 10 days in duration, pneumonia or other clinically documented infections, invasive fungal infection, hospitalisation at the time of fever, prior episode of febrile neutropenia)

- Mobilisation and post haematopoietic cell transplant

การฟื้นฟูตัวของไขกระดูกเกิดขึ้นโดยอาศัย Growth factors หลายชนิด ที่สำคัญคือ granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF ซึ่งช่วยให้ไขกระดูกสร้าง neutrophil ได้ตามปกติ ยา Filgrastim เป็น human G-CSF ผลิตโดยวิธี recombinant DNA technology G-CSF ประกอบด้วย glycoprotein hormone ขนาด 20,000 daltons มีฤทธิ์กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้าง neutrophil (neutropoietic progenitor cells) และการ differentiation เป็น granulocytes รวมทั้งกระตุ้นให้ neutrophil เติบโตเต็มที่ ผลิตภัณฑ์ recombinant human G-CSF ที่มีจำหน่ายแบ่งเป็น 2 ประเภทคือ ชนิด Escherichia coli-derived G-CSF ที่ไม่มี sugar chain (unglycosylated G-CSF; filgrastim; Neupogen, Amgen) และ Chinese hamster ovary cell-derived G-CSF (glycosylated G-CSF; lenograstim, Chugai Pharma UK Ltd).

Human G-CSF มี polypeptide chain protein ประกอบด้วย amino acid จำนวน 174 ตัว โดยมี O-glycosylation 1 แห่งตรง threonine Human G-CSF ออกฤทธิ์โดยจับกับ specific transmembrane receptor (G-CSF receptor) ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม class I cytokine receptor family ที่ปรากฏอยู่ในเซลล์ชนิดต่างๆ ที่ทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือด (hematopoietic cells) เช่น stem cells, multipotent progenitors, myeloid-committed progenitors, neutrophils, และ monocytes.

Nivestim มีตัวยาสัญสำคัญคือ Filgrastim เป็น recombinant methionyl human granulocyte-colony stimulating factor (r-metHuG-CSF) ผลิตจาก *E. coli* ประกอบด้วย amino acid จำนวน 175 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 18800 daltons ต่างกับ Human G-CSF ตรงที่ไม่มีหมู่น้ำตาล และมี N-terminal methionine Nivestim วิจัยพัฒนาให้เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง Neupogen โดยส่งเอกสารด้านคุณภาพ การศึกษาด้านพรีคลินิกและคลินิก เปรียบเทียบกับ Neupogen ซึ่งเป็น Reference medical product

ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part 2: Summary of the dossier
--

2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)

- **Product type:** ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภทยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilar)
- **Application type:** ยื่นคำขอแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilar) โดยมีผลิตภัณฑ์ยาอ้างอิงคือยาต้นแบบชื่อ Neupogen โดยยื่นเอกสาร comparability exercise ของยานี้ เทียบกับยาต้นแบบ รวมทั้งข้อมูลด้านคุณภาพ ข้อมูลพรีคลินิกและคลินิกของผลิตภัณฑ์ตนเอง
- **Review method:** ประเมินแบบย่อ (abbreviated assessment) เนื่องจากมีรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรป (un-redacted assessment report) และการประเมินของผู้เชี่ยวชาญด้านคุณภาพ พรีคลินิกและคลินิก

2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)

2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product: Invented name	Nivestim
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	INN : ฟิลกราสทิม Filgrastim
ความแรง Strength	120 ug/0.2 ml, 300 ug/0.5 ml และ 480 ug/0.5 ml
กลุ่มยา Pharmaco-therapeutic group ATC	Colony stimulating factors ATC code: L03AA02
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Solution for injection/infusion
ช่องทางการบริหารยา Route of administration	Subcutaneous or Intravenous use
ลักษณะยา Drug Characteristics	สารละลายใส ไม่มีสี (Clear, colourless solution)
บรรจุภัณฑ์* Packaging	Type I glass syringe
ขนาดบรรจุ* Package size(s)	ขนาด 120 ug/0.2 ml บรรจุใน pre-filled syringe ละ 0.2 ml บรรจุกล่องกระดาษละ 1, 10 pre-filled syringes

	<p>ขนาด 300 ug/0.5 ml บรรจุใน pre-filled syringe ละ 0.5 ml บรรจุกล่องกระดาษละ 1, 10 pre-filled syringes</p> <p>ขนาด 480 ug/0.5 ml บรรจุใน pre-filled syringe ละ 0.5 ml บรรจุกล่องกระดาษละ 1, 10 pre-filled syringes</p>
--	---

2.2.2 แหล่งผลิต (Source)

- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant for importation)**

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

เลขที่ 323 อาคารยูไนเต็ดเซ็นเตอร์ ชั้น 36 และ 37 ถนน สีลม แขวง สีลม เขต บางรัก จังหวัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย โทรศัพท์ 027614555, 027614666

- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form)**

Hospira Zagreb d.o.o

Prudnicka cesta 60

10291 Prigorje Brdovecko

Republic of Croatia

(Hospira Zagreb d.o.o Prilaz Baruna Filipovica was the original manufacturing site. All manufacturing activities have been transferred to Hospira Zagreb d.o.o Prudnicka cesta 60)

- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ**

Hospira Zagreb Ltd.

Prudnicka cesta 60, 10291 Prigorje Brdovecko, Republic of Croatia

- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย**

ตามที่ระบุในชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

- **ชื่อผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการ Secondary packaging**

ตามที่ระบุในชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป

ผลการประเมิน

Hospira Zagreb Ltd. เป็นสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันที่ได้รับอนุญาตผลิตยาในรูปแบบ biological medical products รวมถึงได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐานวิธีการที่ดีในการผลิตยาและมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จาก Republic of Croatia โดยบริษัทได้แนบมาใน e-CTD เรียบร้อยแล้ว ทั้งนี้บริษัทได้แนบหนังสือผลการพิจารณามาตรฐานวิธีการในการผลิตยาของสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ (GMP clearance) ซึ่งออกหนังสือโดยสำนักงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แสดงถึงการมีมาตรฐานการปฏิบัติที่ทัดเทียมกับมาตรฐานวิธีการในการผลิตยาที่บังคับใช้ภายในประเทศไทยและยอมรับได้

ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ / Part 3: Analytical Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation

3.1 Drug substance

3.1.1 Manufacture

ผู้ผลิต filgrastim drug substance อยู่ที่ประเทศ Croatia drug substance ผลิตจาก *E.coli* มีขั้นตอนการผลิต (Drug substance manufacturing process) อยู่ใน dossier เรียบร้อยแล้ว

ระหว่างกระบวนการผลิตมี in-process controls ได้แก่ การทำ upstream (ขั้นตอน sterility of LB and KM22 media, microbial purity at the end biosynthesis) และการทำ downstream process (ขั้นตอน refolding, cation-exchange chromatography, gel-filtration chromatography)

ผลการประเมิน

บริษัทผู้ผลิต drug substance ที่ได้รับการรับรองและตรวจสอบมาตรฐานการผลิต มีเอกสารหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการในการผลิตยา (GMP) ที่ยัง valid จากประเทศ โครเอเชีย มีกระบวนการผลิตยอมรับได้ และกระบวนการควบคุมการผลิตที่เหมาะสมโดยกำหนด in-process controls โดยผ่านการยอมรับจาก สหภาพยุโรป

3.1.2 Characterisation

3.1.2.1 Elucidation of structure and other characteristics

ศึกษา protein structure (primary, secondary and tertiary) physicochemical properties และ identity of filgrastim โดยใช้ state-of-the-art orthogonal methods

ทดสอบใน filgrastim drug substance จำนวน 3 lots โดยเปรียบเทียบกับ Neupogen ซึ่งเป็น Reference product โดยมีวิธีการวิเคราะห์ พารามิเตอร์ และ acceptance criteria รายละเอียดระบุใน dossier เรียบร้อยแล้ว

3.1.2.2 Impurities

3.1.2.2.1 Product-related Impurities ได้แก่

1. Formylmethionine-Filgrastim
2. Filgrastim oxidised forms
3. Filgrastim dimer and higher molecular weight impurities
4. Unfolded and partially folded Filgrastim
5. Other Filgrastim related impurities

3.1.2.2.2 Process-related impurities พบว่า “The data demonstrate that these substances are removed during purification and are not detected in the final drug substance”

ผลการประเมิน

Filgrastim drug substance มีกระบวนการวิเคราะห์แบบ Fully characterized โดยอาศัยเครื่องมือที่เหมาะสม (State-of-art) เพื่อศึกษา physico-chemical properties, biological activity และ immunological properties โดยผลการศึกษาพบว่า Filgrastim drug substance มีความคล้ายคลึงกับ Neupogen ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์อ้างอิง (Reference product) รวมทั้งผลการศึกษา impurities พบว่ายอมรับได้

3.1.3 Control of drug substance

มีการกำหนด specification ของ Filgrastim drug substance รวมทั้งกำหนดวิธีวิเคราะห์และ acceptance criteria ซึ่งระบุใน dossier แล้ว

มีวิธีวิเคราะห์ (analytical procedure) และกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of analytical procedures) โดยทดสอบจำนวน 3 batches ผลการศึกษาพบว่าทุก batches อยู่ใน specification ที่กำหนด

ผลการประเมิน

การกำหนด Specification วิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ของ drug substance เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับ ผลการทดสอบพบว่า ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด มีการทำ consistency and analysis of batch ผลการทดสอบพบว่า ทุก batch มี consistency ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ผู้ผลิตกระบวนการควบคุมการผลิต Drug substance ที่ดี ทำให้มีมาตรฐานและสม่ำเสมอ

3.1.4 Container closure system

Filgrastim drug substance บรรจุใน pre-sterilised, pyrogen free, polyethylene terephthalate G (PETG) bottles (2000 mL capacity) with high-density polyethylene (HDPE)

screw closures PETG/HDPE เป็น container ที่มีลักษณะ inert ไม่มีปฏิกิริยากับ drug substance มีการศึกษา extractables and/or leachables studies ไม่พบการรั่วไหลของ drug substance

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพ container closure system พบว่าภาชนะที่บรรจุทั้ง container และ closure ไม่มีปฏิกิริยาต่อยา drug substance กระบวนการทดสอบ acceptance criteria และวิธีการทดสอบ มีคุณภาพได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของ USP ดังนั้นภาชนะระบบปิดที่บรรจุ Filgrastim drug substance จึงมีความเหมาะสม

3.1.5 Stability

มีการศึกษาความคงตัวของ drug substance จำนวน 4 batches โดยวัตถุประสงค์ คือ

1. Establish the shelf life for the drug substance
2. Confirm the storage conditions for the drug substance

ผลการประเมิน

มีการศึกษาความคงตัวในสภาวะ real time, real-condition stability studies รวมทั้ง accelerated condition ใน filgrastim จำนวน 3 batches นอกจากนี้มีการศึกษา filgrastim จำนวน 1 batch ในสภาวะ stresses conditions ภายใต้ freeze-thaw cycles, high-low temperature cycles และ photostability โดยพบว่า shelf-life ของ drug substance ที่ 5 องศา ± 3 องศาเซลเซียส คือ 24 เดือน จากการประเมินมีการทดสอบความคงสภาพของสารทุกชั้นตอนที่พบว่า จำนวน batches ที่ทดสอบระยะเวลา สภาวะ พารามิเตอร์และวิธีวัดมีความเหมาะสมตามมาตรฐาน ICH Q5C guideline

3.1.6 Comparability exercise for drug substance

จากข้อมูลส่วนของ drug substance แสดงให้เห็นว่า Nivestim drug substance มี biosimilarity กับ reference medicinal product Neupogen โดยวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์มีความเหมาะสม และเป็นไปตามองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เท่าที่มีในปัจจุบัน (State-of-the-art)

3.2 Drug product

3.2.1 Manufacture

Hospira Zagreb d.o.o. ประเทศ Croatia และ SGS Lab Simon ประเทศ Belgium เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูป โดยมีหน้าที่ดังตาราง

ตารางแสดง : สถานที่และหน้าที่ของกระบวนการผลิตยาสำเร็จรูป

Table 1. Manufacturing and Testing Facilities

Company Name and Address	Responsibilities
Hospira Zagreb d.o.o. Prudnička cesta 60 10291 Prigorje Brdovečko CROATIA	Manufacture of drug product In-process control testing Release testing of drug product Stability testing of drug product Primary packaging Secondary packaging
SGS Lab Simon SA Vieux Chemin du Poete 10 B-1301 Wavre BELGIUM	Quality control testing of drug product Stability testing of drug product

ในกระบวนการผลิตมีการควบคุม critical steps ในขั้นตอน In-process controls โดยมี specification และ Method รายละเอียดใน dossier

ผลการประเมิน

มีการทดสอบ drug product ทั้ง 3 ความแรง จำนวนรุ่นการผลิตที่นำมาทดสอบกระบวนการผลิต และการควบคุมการผลิต (in process control) มีความเหมาะสมยอมรับได้ บริษัท Hospira Zagreb d.o.o, Croatia เป็นสถานที่ผลิตยาที่ได้รับอนุญาตผลิตยา Biological medical products ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ในหมวด Biotechnology product และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศ Croatia

3.2.2 Qualitative and quantitative particulars of the constituents

ตารางที่ 1 สูตรตำรับยา ชื่อของตัวยาสำคัญและส่วนประกอบในตำรับยา

ชื่อสามัญ/ชื่อวัตถุ
ตัวยาสำคัญ
Filgrastim
ส่วนประกอบ
Polysorbate 80
Sorbitol
Acetic acid, glacial
Sodium hydroxide
Water for Injection
Nitrogen

ผลการประเมิน

สูตรตำรับยาของ Nivestim ในแต่ละความแรงเมื่อเปรียบเทียบกับ Reference standard (Neupogen) พบว่ามีองค์ประกอบในสูตรตำรับที่เหมือนกัน ในขณะที่ยวกันองค์ประกอบของแต่ละส่วนประกอบมีการตรวจสอบคุณภาพมาตรฐานอย่างเหมาะสมและ/หรือเป็นไปตามตำรับยาที่ได้รับการยอมรับอ้างอิงตาม Ph Eur และ in-house specification

3.2.3 Control of drug product

3.2.3.1 มีกระบวนการควบคุมคุณภาพโดยกำหนด specification ของ Filgrastim final drug product ในแต่ละความแรง รายละเอียดระบุใน dossier

3.2.3.2 มีกระบวนการ Analytical procedure ในขั้นตอนดังนี้

1. Determination of f-met Filgrastim and more acidic related impurities by IC
2. Protein concentration - selectivity, linearity, precision (repeatability and intermediate precision)
3. Sterility testing - inhibition or enhancement effect of the tested samples to the Gel-clot limit test was studied
4. Determination of Bacterial Endotoxins - suitability of the filtration method was confirmed by testing of the microorganisms ability to grow in the presence of tested samples

3.2.3.3 มีกระบวนการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์

3.2.3.4 มีการทดสอบรุ่นของการผลิต (batch analysis)

3.2.3.5 Characterisation of impurities

มีการตรวจสอบ Characterisation of impurities ของ Filgrastim Solution for Injection or Infusion ความแรง 480 ug/0.5 mL เปรียบเทียบกับ Neupogen 480 ug/0.5 mL รายละเอียดใน dossier

ผลการประเมิน

ข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์ที่มีความเหมาะสมยอมรับได้ โดยการกำหนดพารามิเตอร์ วิธีวิเคราะห์ acceptance criteria และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (validation of analytical procedures) มีความเหมาะสมและน่าเชื่อถือ มีการตรวจสิ่งเจือปน (characterized impurities) ด้วยวิธีที่เหมาะสม และไม่พบความแตกต่างระหว่าง Nivestim และ Neupogen

3.2.4 Container closure system

ภาชนะบรรจุ Filgrastim solution ประกอบด้วย Glass syringe with needle 1 mL, Rubber stopper, Plunger rod โดยมีรายละเอียดดังตาราง

ตารางแสดง ภาชนะบรรจุ Filgrastim solution for injection or infusion

Table 1. Summary of container closure for Filgrastim Solution for Injection or Infusion

Packaging Component	Material	Reference to Standard
Glass syringe with needle 1 mL Glass syringe with needle 1 mL, LW ¹	Glass barrel: clear, colourless, Type I glass Needle: stainless steel Needle shield: synthetic isoprene-brombutyl rubber with polypropylene cap (7025/65) or Styrene-butadiene rubber with polypropylene cap (FM27)	Ph.Eur. and USP and In-house
Rubber stopper	Bromobutyl with Flurotec [®] overlayer and B2 silicone coating	Ph.Eur. and USP and In-house
Plunger rod	Polycarbonate	In-house
Plunger rod	Polypropylene	In-house

1 Low tungsten (low wolfram, LW) syringes

Note: Standard tungsten syringes are not used for Filgrastim Solution for Injection or Infusion 120 µg/0.2 mL

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพภาชนะบรรจุซึ่งเป็นระบบปิด พบว่าผ่าน acceptance criteria ตาม packaging specification โดยเป็นไปตามมาตรฐานและยอมรับได้

3.2.5 Stability

ศึกษาความคงตัวของ drug product อย่างละ 3 batches ในสภาวะต่อไปนี้ 1. real time conditions of 5°C ± 3°C (referred to as 5°C stability) ติดตามนาน 30 เดือน 2. accelerated stability conditions of 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% ติดตาม 6 เดือน 3. stress conditions 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH ติดตาม 1 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับ ASEAN guideline ดังตาราง ตารางแสดง สภาวะการศึกษา stability study ที่ระบุใน Asean guideline

Table 1. ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product Intended for Storage in a Refrigerator¹

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches
Long term	5°C±3°C	12 months	Minimum 3
Accelerated	25°C±2°C/60% RH±5% RH	6 months	Minimum 3

โดยศึกษา stability ติดตามพารามิเตอร์ดังต่อไปนี้

1. Appearance pH
2. Particulate matter
3. Purity ได้แก่ Impurities with molecular masses differing from that of filgrastim (SDS PAGE), Impurities with charges differing from that of filgrastim (IEF), Filgrastim related proteins (RP HPLC), f-met filgrastim and more acidic related impurities (IC), Impurities with molecular masses higher than that of filgrastim (SEC HPLC)
4. Assay ได้แก่ Protein concentration (UV/VIS), Filgrastim assay by RP HPLC, Biological assay (potency), Bacterial endotoxins, Sterility
5. Photostability

ซึ่งผลการทดสอบ stability โดยการติดตาม parameter ตามข้างต้นสนับสนุนว่า Drug product เก็บไว้ที่ $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ มีความคงตัวได้นาน 30 เดือน เมื่ออยู่ในสภาวะที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C single period มีความคงตัวได้นาน 15 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับ stability ของ Reference product ไม่พบความแตกต่าง

ผลการประเมิน

การศึกษาคงสภาพของยา Nivestim Drug product มีการทดสอบที่เหมาะสมสอดคล้องตาม ICH guideline และ ASEAN stability guideline โดยมีหลักฐานสนับสนุนว่า ผลิตภัณฑ์มีอายุ 30 เดือน เมื่อเก็บยาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ในกรณีเก็บยาในอุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ไม่เกิน 15 วัน

3.2.6 Comparability exercise

การศึกษาพิสูจน์ความคล้ายคลึงกัน (analytical similarity) ของ Nivestim (Filgrastim, biosimilar product) กับ Neupogen ที่เป็น reference medicinal product ดำเนินการโดยวิเคราะห์ Analytical comparability เทียบระหว่าง Neupogen และ Filgrastim prefilled syringes Comparability exercise แสดงผล 2 ส่วนคือ

1. Extensive state-of-the-art characterization
2. Side-by-side comparability of degrades samples

พารามิเตอร์วิธีการวิเคราะห์และผลการวิเคราะห์รายละเอียดปรากฏใน dossier สรุปได้ดังนี้

- สรุปผล** 1. ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Nivestim และ Neupogen ในการทดสอบ identity, Impurities with molecular masses differing from that of Filgrastim ด้วยวิธี SDS PAGE และการทดสอบ identity, Impurities with charges differing from that of Filgrastim ด้วยวิธี IEF
2. ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Nivestim และ Neupogen ในการทดสอบ filgrastim assay ด้วยวิธี RP HPLC และผลการศึกษาทั้งหมดอยู่ใน acceptance criteria
3. ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Nivestim และ Neupogen ในรูปแบบและปริมาณของ product related impurities เมื่อทดสอบโดยวิธี SEC HPLC โดยไม่พบ impurities เกิดขึ้นในการทดสอบ
4. พบความแตกต่างเล็กน้อยสำหรับปริมาณของ protein ที่เกี่ยวข้อง ระหว่าง Nivestim and Neupogen ที่ทดสอบโดย RP HPLC โดยพบว่า
- Filgrastim oxidized form 1 พบในระดับที่คล้ายคลึงกันในทุก sample
 - Filgrastim oxidized form 2 พบใน Nivestim batches สูงกว่าเล็กน้อย
 - Filgrastim related proteins พบรูปแบบและปริมาณที่คล้ายคลึงกันระหว่าง Nivestim 480 ug/0.5 mL และ Neupogen 480 ug/0.5 mL batch

ผลการประเมิน

ผลการศึกษา comparative characterization และ forced degradation พบว่า Nivestim และ Neupogen ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ วิธีวิเคราะห์ที่ใช้มีความเหมาะสมและเป็นไปตามองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์เท่าที่มีในปัจจุบัน (state-of-the-art)

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)

ผลการวิเคราะห์รายยอดของรายงานผลการประเมินฉบับเต็ม (un-redacted assessment report) ของสหภาพยุโรป ผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญด้าน biotechnology และสถาบันชีววัตถุ รวมทั้งการวิเคราะห์เพิ่มเติมตามบริบทและข้อกำหนดของไทย-อาเซียน พบว่าประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้มีการให้เหตุผลและชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว การศึกษาด้านคุณภาพ ไม่พบความแตกต่างระหว่าง Nivestim และ Reference medical product จึงสรุปได้ว่า ในภาพรวมข้อมูลด้านคุณภาพของตำรับยา Nivestim มีคุณภาพเชื่อถือได้

ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง / Part 4: Non-clinical documentation

การศึกษาด้าน non-clinic เปรียบเทียบ bioequivalence ระหว่าง Nivestim และ Neupogen โดยทดสอบ pharmacodynamic , toxicological , in vivo pharmacodynamics ใน neutropenic rats, local tolerance in rabbits และ repeated dose toxicity studies โดยเป็นไปตามมาตรฐาน GLP

4.1 Pharmacology

วิเคราะห์ทางชีวภาพของเซลล์ภายนอกร่างกาย (in vitro cell based bioassays) และวิเคราะห์การจับกับตัวรับ (receptor-binding assay) รวมทั้งศึกษา in vivo study ใน neutropenic rodents และศึกษา efficacy ใน healthy animals

4.1.1 Primary pharmacodynamics

- ศึกษา biological activity โดยดูความสามารถของ G-CSF ในการกระตุ้น cell proliferation ด้วยวิธี cell-based bioassay พบว่า Potency ของ Nivestim ที่สามารถออกฤทธิ์ในการกระตุ้น cell proliferation

- ศึกษา Receptor-binding properties ของ Nivestim และ Neupogen ใน in vitro ด้วยวิธี assay measuring competitive binding of the test compounds to the GCSF receptor

- ศึกษา Pharmacodynamic response โดยดูการเพิ่มขึ้นของ absolute neutrophil counts (ANC) ใน neutropenic rat model และ healthy rats ใน repeat-dose toxicity study

4.1.2 Secondary pharmacodynamics

“There were no secondary pharmacodynamics studies submitted”

4.1.3 Safety pharmacology programme

“There were no safety pharmacology studies submitted”

4.1.4 Pharmacodynamic drug interactions

“There were no secondary pharmacodynamic drug interactions studies submitted”

4.2 Pharmacokinetics (ADME)

ติดตาม AUC, Cmax, T_{1/2} และ plasma drug concentration โดยเปรียบเทียบ filgrastim และ neupogen ขนาด 20, 80, 320 ug/kg/day ที่ Day 1 และ Day 28 ในการศึกษา 28-day S.C. repeated-dose toxicity study in male and female rats โดยได้ผลการศึกษาดังนี้

ตารางแสดง ผลการศึกษา AUC, C_{max}, T_{1/2} และ plasma drug concentration ระหว่าง filgrastim และ neupogen ที่ Day1 ของการศึกษา 28-day SC repeated-dose toxicity study in male and female rats

Table 8. Summary pharmacokinetic data on Day 1 and Day 28 from the 28-day s.c. repeated dose rat toxicity study. Statistical evaluation of the AUC, C_{max} and T_{1/2} (determined by noncompartmental approach) was performed. (Results from 28 day repeated dose toxicity study No M386-06)

Day 1								
Dose ^a (mcg/kg/day)	Filgrastim				Neupogen			
	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng·hr/ml)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng·hr/ml)
Male								
20	1.5	2	43.4	206	1.5	2	62.4*	288*
80	1.5	2	308.1	1312	1.5	2	262.0	1189
320	1.4	1	1355.8	5615	1.4	1	1349.4	5597
Female								
20	1.3	2	46.9	198	1.0	2	60.0*	266
80	1.5	1	219.3	785	1.4	1	380.2*	1419*
320	1.5	1	1710.0	5288	1.6	1	2015.2	7405*

ตารางแสดง ผลการศึกษา AUC, C_{max}, T_{1/2} และ plasma drug concentration ระหว่าง filgrastim และ neupogen ที่ Day 28 ของการศึกษา 28-day SC repeated-dose toxicity study in male and female rats

Day 28								
Dose ^a (mcg/kg/day)	Filgrastim				Neupogen			
	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng·hr/ml)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng·hr/ml)
Male								
20	1.7	1	46.3	203	1.6	2	42.9	227#
80	1.7	2	361.7	1417	1.7	2	235.0*	1174*
320	1.4	2	1970.8#	8721#	1.6#	2	1400.2	6988
Female								
20	1.6	2	44.1	202	1.4#	2	57.5	222
80	1.6	2	304.1	1100	2.1	2	378.8	1560*
320	1.5	2	1518.5	6060	1.5	1	2158.5	8743*

^a Nominal doses are presented. Actual measured dose concentrations were used for pharmacokinetic calculation

* Indicates statistical significance at p<0.05 when Filgrastim and Neupogen values are compared

Indicates statistical significance at p<0.05 when Day 1 and Day 28 values are compared

4.2.1 Absorption

“Not applicable”

4.2.2 Distribution

“Not applicable”

4.2.3 Metabolism

“Not applicable”

4.2.4 Excretion

“Not applicable”

4.3 Toxicology

Single dose toxicity

“There were no single dose toxicity studies submitted”

Repeat dose toxicity (with toxicokinetics)

การศึกษา 28-day subcutaneous repeated-dose toxicity ใน rats โดยบริหารขนาด 20, 80 หรือ 320 ug/kg/day เข้าใต้ผิวหนัง male และ female Sprague Dawley rats วันละครั้ง เป็นเวลา 28 วัน โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ Nivestim และ Neupogen คือทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์ เมื่อเพิ่มขนาดยาจะมีผลทำให้ white cell counts เพิ่มขึ้น นอกจากนี้มีผลเพิ่ม erythroid ratio in bone marrow

Genotoxicity

“There were no genotoxicity studies submitted”

Carcinogenicity

“There were carcinogenicity studies submitted”

Reproduction Toxicity

“There were no reproduction Toxicity studies submitted”

Local tolerance

ฉีด Nivestim และ Neupogen ทาง IV และ SC ทดสอบใน New Zealand White rabbits Reproductive and Developmental ปริมาตร 0.5 ml/injection (480 ug/0.5 ml) โดยผลการทดสอบพบว่า รอยแผลพุพองมีความรุนแรงระดับ minimal to mild โดยทั้ง Nivestim และ Neupogen ให้ผลที่ไม่แตกต่างกัน

Immunogenicity

การศึกษา 14-day recovery period with the assessment of antibody formation (binding and neutralising antibody) ทดสอบการเกิด neutralising antibodies พบว่าการเกิด anti-G-CSF antibodies อยู่ในระดับต่ำทั้งในกลุ่มที่ได้รับ Nivestim และ Neupogen ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 ผลิตภัณฑ์

ผลการประเมิน

มีข้อมูลแสดงความคล้ายคลึงของ Nivestim และ Neupogen โดยมีการวิเคราะห์ in vitro cell based bioassays และ receptor-binding assay ที่เหมาะสม ผลการศึกษาพบว่า ตำรับยา Nivestim และ Neupogen comparable มีการศึกษา in vivo studies ในสัตว์ทดลองที่เหมาะสมและเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด มีการศึกษา toxicology ในกลุ่มสัตว์ทดลองที่มีจำนวนศึกษาที่ยอมรับและเชื่อถือได้ โดยยึดตามแนวทางและระยะเวลาที่เหมาะสม ครอบคลุมการศึกษาการเกิด local tolerance และ immunogenicity และไม่พบ unexpected toxicity

สรุปคือ เมื่อเปรียบเทียบ Nivestim และ Neupogen พบว่า 1. Equivalent pharmacodynamics in neutropenic rats 2. Equivalent pharmacokinetics and pharmacodynamics 3. No local toxicity

จากผลการวิเคราะห์รวมยอดรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรป และผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญด้านพรีคลินิก พบว่ามีความเห็นสอดคล้องกับผลการประเมินข้างต้นและเอกสารด้านพรีคลินิกยอมรับได้

ส่วนที่ 5 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part 5: Clinical Study Reports

ยา Nivestim ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ คือ

1. For the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with **established cytotoxic chemotherapy for malignancy** (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing **myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation** considered to be at increase risk of prolonged severe neutropenia
2. For the mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC)
3. In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $\leq 0.5 \times 10^9/L$ and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events.
4. For the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/L$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.

โดยมีข้อมูลสนับสนุนดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยทางคลินิก

No.	Study	Objective	Study design	Dosage regimen	Number of Subject	Endpoint/Results
1.	Phase I PK,PD,safety (GCF061)	<p><u>Primary objective</u></p> <p>- To compare the pharmacokinetics of PLIVA/Mayne filgrastim with Neupogen</p> <p><u>Secondary objective</u></p> <p>- To compare the pharmacodynamics and safety of PLIVA/Mayne filgrastim with Neupogen</p>	An open-label , single centre, randomized, single dose, active comparator controlled (Neupogen, Amgen), two-way crossover study in each of two parallel groups of subjects. Subjects were randomized to one of two parallel groups (IV and SC routes) and further randomized to order of treatment ; 13 days washout	PLIVA/Mayne filgrastim; 10 ug/kg; IV infusion or SC injection	48 Healthy subjects (IV N=20, SC N=26, 2 subjects in IV group did not complete the study)	<p>Primary endpoint : PK (AUC_(0-tlast))</p> <p>Other endpoint : PK (C_{max}) PD, safety</p> <p>Results : G-CSF AUC and C_{max} ratios meet 90% CI 0.80 -1.25</p>
2.	Phase I PK,PD,safety (GCF062)	<p><u>Primary objective</u></p> <p>- To compare the pharmacodynamics of PLIVA/Mayne filgrastim with Neupogen</p>	A single centre, randomized, double-blind, multiple-dose, active comparator-controlled (Neupogen, Amgen), two	PLIVA/Mayne filgrastim; 5 or 10 ug/kg; multiple subcutaneous (SC) injections (a total of five) of test (at least	50 subjects were enrolled. N=24 in 5 ug/kg and N=26 in 10 ug/kg. 24 subjects completed study in 5 ug/kg group and 24	<p>Primary endpoint : PD absolute neutrophil count ANC AUC_(0-tlast)</p> <p>Other endpoint : CD34+</p>

		<p><u>Secondary objective</u></p> <p>- To compare the pharmacokinetics and safety of PLIVA/Mayne filgrastim with Neupogen</p>	<p>way crossover study.</p> <p>Subjects were randomized to one of two parallel groups (doses of 5 or 10 ug/kg) and further randomized to order of treatment; 13 days washout</p>	<p>one of two doses) or active comparator (at a matching dose level)</p>	<p>subjects completed study in 10 ug/kg group.</p>	<p>mobilization, PK, safety</p> <p>Results : ANC AUC_(0-tlast) ratio meets 95% CI (0.80-1.25)</p>
3.	Phase III efficacy, safety (GCF071)	<p>Primary objective</p> <p>- To demonstrate the therapeutic equivalence of PLIVA/Mayne filgrastim and Neupogen as measured by duration of severe neutropenia on a background of myelotoxic chemotherapy in women with breast cancer</p> <p>Secondary objective</p> <p>- To compare the</p>	<p>A multicenter, randomized, double-blind therapeutic equivalence study. Subjects were randomized 2:1 to one of the two treatment arms (5 ug/kg PLIVA/Mayne filgrastim or 5 ug/kg Neupogen) Up to 6 cycles of PLIVA/Mayne filgrastim or Neupogen were administered at three weekly intervals. Subjects</p>	<p>PLIVA/Mayne filgrastim or Neupogen, doses of 5 ug/kg by SC in 6 cycles post chemotherapy (Doxorubicin 60 mg/m² (bolus) and docetaxel 75 mg/m² (1-hour infusion) as combination therapy)</p>	<p>5 ug/kg s.c. daily</p> <p><i>Nivestim group</i> : 184 patients number</p> <p><i>Neupogen group</i> : 95 patients number</p>	<p>Primary endpoint :</p> <p>Duration of severe neutropenia (DSN) in days, in cycle 1</p> <p>Result : Mean difference 0.38 days, Meets 95% Confidence Interval</p> <p>Secondary endpoint :</p> <p>DSN in cycle 2 to 3 ;</p> <p>Time to ANC recovery (ANC > 3x10⁹/L) in cycles 1 to 3</p> <p>Febrile neutropenia (ANC</p>

	<p>efficacy, safety and tolerability of PLIVA/Mayne filgrastim and Neupogen</p> <p>- To compare the immunogenicity of PLIVA/Mayne filgrastim and Neupogen</p>	<p>were follows up 28 days after the last dose of PLIVA/Mayne filgrastim or Neupogen, and at 6 months</p>			<p>< 0.5×10^9 /L and body temperature of ≥ 38.5 C) in cycle 1 to 3</p> <p>Result : <i>No difference in efficacy, safety, immunogenicity, adverse events, or G-CSF antibody formation</i></p>
--	---	---	--	--	--

1. ผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Clinical Pharmacokinetics)

1.1 การศึกษา Phase I (GCF061)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ เปรียบเทียบ pharmacokinetics ระหว่าง Nivestim และ Neupogen โดยให้ 10 ug/kg IV or SC แบบ single dose โดยมี primary endpoint คือ AUC(0-tlast) for the plasma concentration of G-CSF และ secondary PK endpoints คือ C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC(0-inf), λ, and Cl for the plasma concentration of G-CSF โดยมีผลการศึกษาดังตาราง
 ตารางแสดง ข้อมูลทาง pharmacokinetic ที่ได้จากการศึกษาใน Study GCF061

Table 5 Summary of pharmacokinetic data – Study GCF061

TREATMENT' study GCF-061	AUC _{0-t} pg x h/ml (SD)	AUC _{0-∞} pg x h/ml	C _{max} pg/ml	T _{max} h	t _{1/2} h
Test iv (N=20)	1259808.145 (266469.9287)	1264254.967 (266916.8094)	288449.695 (67687.8337)	0.621	7.565 (2.7388)
<i>corr values*</i>	987787.821 (241441.6837)	991200.388 (241452.4547)	249871.929 (75863.0865)	0.680	4.0484 (1.8506)
Reference iv (N=20)	1316067.212 (285239.1848)	1319601.856 (285534.7979)	305687.167 (160437.1236)	0.705	8.058 (2.3166)
<i>corr values*</i>	973891.599 (233716.5247)	976821.361 (234029.3499)	240007.935 (91480.5703)	0.681	3.801 (1.8774)
Test sc (N=26)	946611.213 (182094.5574)	950955.198 (183405.2505)	94764.801 (22452.3655)	5.113	7.010 (1.6063)
<i>corr values*</i>	676926.897 131625.0696	679716.412 (131654.6485)	74070.635 (15177.5117)	5.065	3.910 (1.8778)
Reference sc (N=26)	929670.388 (126846.9795)	933847.294 (127118.1594)	90753.577 (13054.6512)	5.058	6.914 (1.0573)
<i>corr values*</i>	654492.435 (139565.131)	657344.705 (139462.0162)	71012.206 (16231.4590)	5.318	3.617 (1.8022)
T/R Ratio (90% CI) iv <i>corr values*</i> Intra subject CV (%)	0.958 (0.904 1.015) 1.009(0.931,1.09 3)	0.959 (0.905,1.016) 1.009(0.931,1.09 3)	0.944(0.836,1. 067) 1.036(0.921,1. 166)		0.952(0.809,1.1 20) 1.091(0.974,1,2 23)
sc <i>corr values*</i> Intra subject CV (%)	14.7 1.018 (0.950,1.092) 1.034 (0.941, 1.137) 20.2	14.6 1.018(0.950,1.09 2) 1.034 (0.941, 1.137) 20.2	21.6 1.044(0.965,1. 130) 1.043(0.941, 1.157) 22.1		20.9 1.014(0.939,1.0 94) 1.081(0.898, 1.301) 40.7
AUC _{0-∞} AUC _{0-t} C _{max} T _{max} t _{1/2} *)	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours maximum plasma concentration time for maximum concentration Half-life The applicant has re-analysed the data in an addendum to the final study report				

สรุปได้ว่า เมื่อให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 10 ug/kg dose ใน healthy volunteers รูปแบบ IV หรือ SC เมื่อพิจารณาพารามิเตอร์ AUC(0-tlast) C_{max} และ T_{max} พบว่า Nivestim bioequivalent กับ Neupogen

1.2 การศึกษา Phase I (GCF062)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ เปรียบเทียบ pharmacokinetics ระหว่าง Nivestim และ Neupogen โดยให้ฉีดทางใต้ผิวหนัง ขนาด 5 หรือ 10 ug/kg จำนวน 5 วัน (administered as multiple SC doses) โดยมี secondary PK endpoints were C_{max}, C_{min}, T_{max}, T_{1/2}, AUC(0-tlast), AUC(0-24), AUC(0-inf), λ, and Cl for the plasma concentration of G-CSF at Day 5 มีผลการศึกษาดังตาราง

ตารางแสดง ข้อมูลทาง pharmacokinetic ที่ได้จากการศึกษาใน Study GCF-062

Table 6 Summary of pharmacokinetic data – Study GCF-062

TREATMENT' study GCF-062	AUC _{0-t} , ^{*)} AUC _{0-∞} pg x h/ml (SD)	C _{max} pg/ml	T _{max} h (min-max)
sc 10 µg/kg (N=24)			
Test	344078.89 (127837.456)	49103.2 (17697.0)	3.551 (0.25-6.02)
corr values*)	257841.09 (109386.992)	37376.0 (18837.03)	4.419 (3.0-6.0)
Reference	309341.02 (127837.456)	(16877.88)	4.368 (3.0-6.0)
corr values*)	221246.57 (78770.313)	32628.7 (17310.58)	4.172 (2.0-6.0)
sc 5 µg/kg (N=23)			
Test	159153.20 (70631.722)	25541.1 (9193.54)	4.211 (2.0-6.0)
corr values*)	105223.09 (47007.358)	17112.0 (6423.47)	3.799 (2.0-6.0)
Reference	144166.41 (58815.980)	22794.3 (9462.06)	3.827 (2.0-6.0)
corr values*)	95809.79 (33999.611)	15187.5 (5868.7)	4.137 (3.0-6.0)
T/R Ratio (90% CI)			
sc 10 µg/kg (N=24)			
corr values*)	1.104(0.971, 1.256) 1.150(1.034,1.279)	1.167(1.034, 1.316) 1.136(1.002, 1.287)	
Intra subject CV (%)	21.6	25.6	
sc 5 µg/kg (N=23)			
corr values*)	1.107(1.001, 1.225) 1.097(0.988, 1.218)	1.125 (0.994, 1.274) 1.129(0.980, 1.300)	
Intra subject CV (%)	20.8	28.4	

ผล

AUC_{0-t} area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours

C_{max} maximum plasma concentration

T_{max} time for maximum concentration

*) The applicant has re-analysed the data in an addendum to the final study report

การศึกษาพบว่า

1. กลุ่มที่ได้รับขนาด 10 ug/kg พบว่า อัตราส่วน AUC(0-tlast) ระหว่าง Nivestim และ Neupogen คือ 1.150 (90%CI, 1.034-1.279) และอัตราส่วน C_{max} ระหว่าง Nivestim และ Neupogen คือ 1.136 (90% CI, 1.002-1.287) ซึ่งพบว่า 90% CI สูงกว่า upper limit of the pre-defined equivalence range 0.80-1.25 เล็กน้อย

2. กลุ่มที่ได้รับขนาด 5 ug/kg พบว่า อัตราส่วน AUC(0-tlast) AUC(0-24) ระหว่าง Nivestim และ Neupogen คือ 1.097 (90%CI, 0.988-1.218) ซึ่ง 90%CI อยู่ใน pre-defined equivalence range of 0.80-1.25 ในขณะที่อัตราส่วนของ Cmax ระหว่าง Nivestim และ Neupogen คือ 1.129 (90%CI, 0.980-1.300) The 90%CI อยู่เหนือกว่า upper limit ของ pre-defined equivalence range of 0.80-1.25

สรุปได้ว่า เมื่อให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 หรือ 10 ug/kg dose ใน healthy volunteers ให้ทางรูปแบบ SC เมื่อพิจารณาพารามิเตอร์ AUC(0-tlast) Cmax และ Tmax พบว่า Nivestim bioequivalent กับ Neupogen

2. ผลการศึกษาด้าน Pharmacodynamics

2.1.1 การศึกษาทางของ GCF062

วัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ ติดตามพารามิเตอร์ ANC AUC(0-tlast) ที่ Day 5 หลังให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 ug/kg และ 10 ug/kg มีผลการศึกษาดังนี้

ตารางแสดง พารามิเตอร์ ANC AUC(0-tlast) เมื่อให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 10 และ 5 ug/kg

Table 7 ANC AUC (0-tlast) for 10µg/kg dose (pg.h/ml) – Study GCF062

	PLIVA/Mayne Filgrastim	Neupogen®
N=23		
Geometric Mean	2170.387	2249.496
Median	2233.294	2293.648
Minimum	1091.32	1099.31
Maximum	3341.43	3970.06
PLIVA/Mayne Filgrastim/ Neupogen®		
	Ratio	0.969
	90% CI	0.928, 1.012

Table 8 ANC AUC (0-tlast) for 5µg/kg dose (pg.h/ml) – Study GCF062

	PLIVA/Mayne Filgrastim	Neupogen®
N=24		
Geometric Mean	1632.962	1659.826
Median	1625.485	1657.936
Minimum	918.07	695.84
Maximum	2633.27	2535.48
PLIVA/Mayne Filgrastim/ Neupogen®		
	Ratio	0.984
	90% CI	0.922, 1.050

รูปภาพแสดง พารามิเตอร์ mean ANC ใน PD population เมื่อให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 และ 10 ug/kg

Figure 3 Mean ANC (10⁹/L) in PD population 5µg/kg dose group – Study GCF062

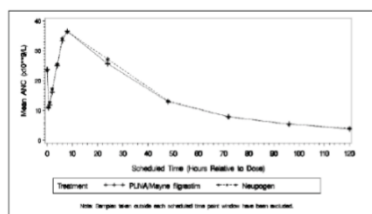
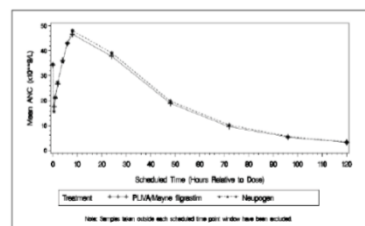


Figure 2 Mean ANC (10⁹/L) in PD population 10µg/kg dose group – Study GCF062



สรุปได้ว่า Ratio Geometric mean ANC AUC (0-tlast) ระหว่าง Nivestim และ Neupogen เมื่อให้ด้วยขนาด 10 ug/kg dose และ 5 ug/kg dose ไม่พบความแตกต่างกัน และ 90%CI อยู่ในช่วงที่กำหนด (pre-defined equivalence range) คือ 0.8-1.25

2.1.2 การศึกษาทางของ GCF062

วัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ ติดตามพารามิเตอร์ ANC_{max} ANC_{min} CD34⁺ และ ANC_{tmax} ที่ Day 5 หลังให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 ug/kg และ 10 ug/kg มีผลการศึกษาดังนี้

ตารางแสดง ผลของ Pharmacodynamic parameter ต่างๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Nivestim และ Neupogen ขนาด 10 ug/kg เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

Table 11 Pharmacodynamic results 10 µg/kg dose subjects – Study GCF062

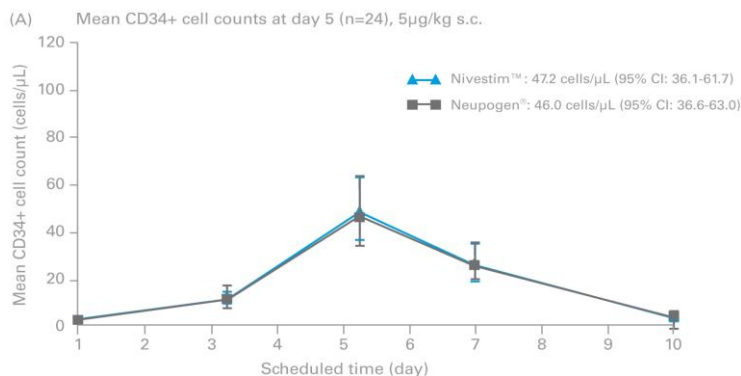
Treatment	N=23	ANC _{max} (x10 ⁹ .h/L)	ANC _{min} (x10 ⁹ .h/L)	CD34 ⁺ (cells µl)	ANC T _{max} (h)
PLIVA/Mayne filgrastim	Geometric mean	46.103	3.014	81.9	7.845
	Median	48.720	2.630	77.0	8.000
	Minimum	30.53	1.86	19	4.000
	Maximum	69.65	6.11	184	24.00
Neupogen [®]	Geometric mean	47.202	3.241	77.5	9.448
	Median	48.390	3.170	77.0	8.000
	Minimum	25.09	1.69	28	6.000
	Maximum	66.44	4.90	232	24.07
PLIVA/Mayne filgrastim / Neupogen [®]	Ratio	0.980	0.928	1.059	
	90% CI for Ratio	0.950, 1.010	0.831, 1.037	0.902, 1.243	

ตารางแสดง ผลของ Pharmacodynamic parameter ต่างๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 ug/kg เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

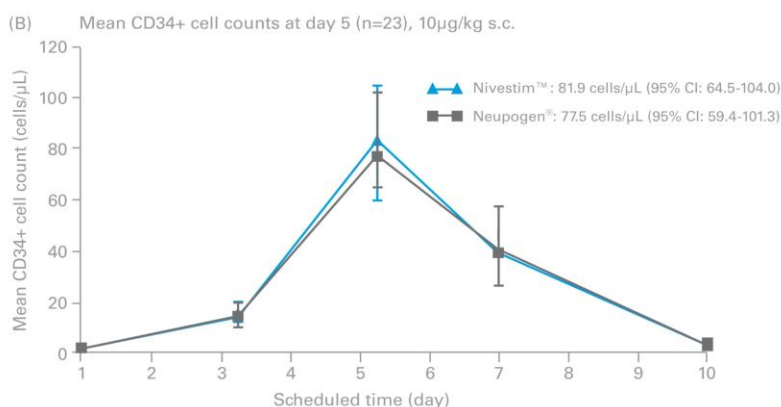
Table 12 Pharmacodynamic results 5 µg/kg dose subjects – Study GCF062

Treatment	N=24	ANC _{max} (x10 ⁹ .h/L)	ANC _{min} (x10 ⁹ .h/L)	CD34 ⁺ (cells.nl)	ANC T _{max} (h)
PLIVA/Mayne filgrastim	Geometric mean	36.092	3.385	47.2	7.810
	Median	38.635	3.440	50.0	8.000
	Minimum	24.12	1.01	14.0	6.000
	Maximum	52.19	8.32	158.0	8.000
Neupogen [®]	Geometric mean	35.658	3.821	46.0	7.798
	Median	36.825	3.835	50.0	8.000
	Minimum	18.14	1.71	12.0	6.000
	Maximum	58.17	7.83	187.0	24.000
PLIVA/Mayne filgrastim / Neupogen [®]	Ratio	1.012	0.886	1.027	
	90% CI for Ratio	0.955, 1.073	0.804, 0.976	0.854, 1.235	

รูปภาพแสดง ค่าเฉลี่ย CD34⁺ cell counts at day 5 เมื่อให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 ug/kg เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง



รูปภาพแสดง ค่าเฉลี่ย CD34+ cell counts at day 5 เมื่อให้ Nivestim และ Neupogen ขนาด 10 µg/kg เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง



สรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ Nivestim และ Neupogen ขนาด 5 และ 10 µg/kg dose พบว่าค่าเฉลี่ยของ พารามิเตอร์ ANCmax, ANCmin และ CD34+ มี equivalent กัน ในขณะที่ ANC Tmax ในกลุ่มที่ได้รับ Nivestim พบเร็วกว่า คือ 7.845 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Neupogen คือ 9.448 ชั่วโมง

สรุปผลการประเมินด้าน Pharmacokinetic และ Pharmacodynamic

มีการเปรียบเทียบคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Nivestim) กับยาชีววัตถุอ้างอิง (Neupogen) โดยทำการศึกษาค่าการให้ยาครั้งเดียวแบบข้ามกลุ่มที่ให้ทางใต้ผิวหนังและทางหลอดเลือดดำ โดย primary parameter ที่ใช้ คือ AUC และ Secondary parameter คือ Cmax และ t1/2 ซึ่งมีความเหมาะสม

มีการเปรียบเทียบผลทางเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Nivestim) กับยาชีววัตถุอ้างอิง (Neupogen) โดยศึกษาการออกฤทธิ์ของ rG-CSF ใน healthy volunteer พารามิเตอร์ที่เลือกใช้คือ Absolute neutrophil count (ANC) และรายงานจำนวน CD34+ ซึ่งมีความเหมาะสม

ผลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์สามารถสรุปได้ว่า Nivestim comparable with Neupogen

3. ด้านประสิทธิผลทางคลินิก (Clinical efficacy)

3.1 การศึกษา GCF071

Study design คือ Phase III randomised, multicentre, double-blind

Primary objective คือ เปรียบเทียบ therapeutic equivalence study ระหว่าง biosimilar G-CSF (PLIVA/Mayne filgrastim) กับ Neupogen (filgrastim - Amgen) ในผู้ป่วยที่ได้รับ doxorubicin และ docetaxel ในรูปแบบ combination therapy สำหรับการรักษามะเร็งเต้านม

Primary endpoint คือ duration of severe neutropenia (DSN) in days ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$) in cycle 1

ผลการศึกษา พบว่า ใน Cycle ที่ 1 กลุ่มที่ได้รับ Nivestim มี Mean DSN เท่ากับ 1.6 วัน (SD 1.20) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Neupogen เท่ากับ 1.3 วัน (SD 1.08) 90% CI ของความแตกต่างอยู่ภายในช่วงที่กำหนด คือ -1 ถึง +1 วัน

ตารางแสดง ผลการศึกษา duration of severe neutropenia in cycle 1 ระหว่าง PLIVA/Mayne filgrastim และ Neupogen

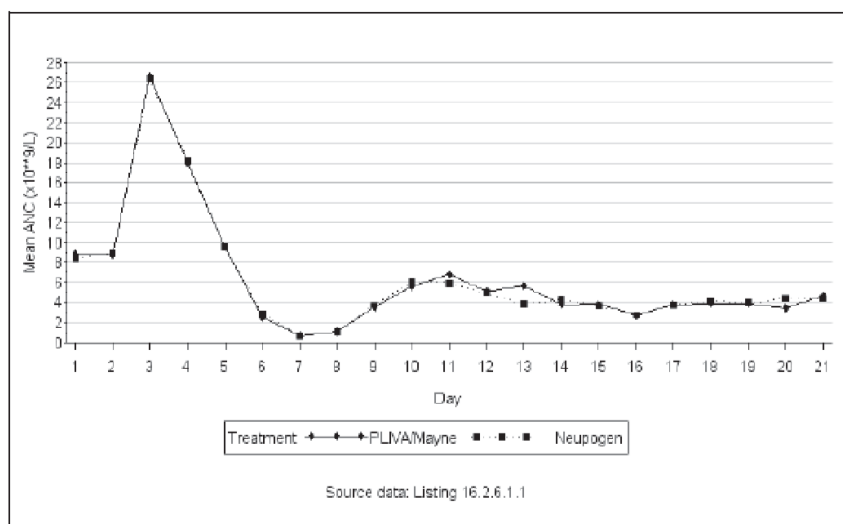
Table 14 Summary of duration of severe neutropenia in cycle 1 in the PP population – Study GCF071

	PLIVA/Mayne filgrastim	Neupogen*
PP Population	165	85
Number of subjects starting the cycle	165	85
Number (%) of subjects with severe neutropenia	128 (77.6)	58 (68.2)
DSN (days)		
0	37 (22.4)	27 (31.8)
1	36 (21.8)	23 (27.1)
2	55 (33.3)	21 (24.7)
3	26 (15.8)	14 (16.5)
4	10 (6.1)	0 (0.0)
5	1 (0.6)	0 (0.0)
>5	0 (0.0)	0 (0.0)
DSN (days)		
n	165	85
Mean	1.6	1.3
SD	1.20	1.08
CV%	73.65	85.94
Median	2.0	1.0
Min	0	0
Max	5	3

Severe neutropenia defined as $ANC < 0.5 \times 10^9/L$. Percentages based on the number of subjects starting the cycle within that population.

รูปภาพแสดง ค่าเฉลี่ยของ Neutrophil count over time in cycle 1

Figure 4 Mean neutrophil count over time in cycle 1 in the PP population Study GCF071



ตารางแสดง ระยะเวลาของ ANC recovery ($ANC > 3 \times 10^9/L$) in cycle 1-3

Table 18 Summary of time to ANC recovery in the PP population – Study GCF071

Time to ANC recovery (days)	PLIVA/Mayne filgrastim (N=165)	Neupogen® (N=85)
Cycle 1		
PP Population	165	85
n	165	85
Mean	7.8	7.8
SD	1.12	1.44
CV%	14.46	18.50
Median	8.0	8.0
Min - Max	5 - 13	6 - 17
Cycle 2		
PP Population	154	83
n	154	83
Mean	7.4	7.6
SD	1.28	2.20
CV%	17.23	28.95
Median	7.0	7.0
Min - Max	6 - 17	6 - 20
Cycle 3		
PP Population	154	78
n	154	78
Mean	7.5	7.6
SD	2.11	1.93
CV%	27.90	25.43
Median	7.0	7.0
Min - Max	4 - 19	6 - 19

Time from first dose of study medication (within respective cycle) to $ANC > 3 \times 10^9/L$

ตารางแสดง Incidence ของการเกิด febrile neutropenia in cycle 1-3

Table 19 Incidence of febrile neutropenia in cycle 1-3 in the PP population – Study GCF071

Febrile neutropenia ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$ and body temperature of $\geq 38.5^\circ C$)	PLIVA/Mayne filgrastim		Neupogen®	
	n	%	n	%
Cycle 1				
PP Population	165		85	
n	165		85	
Yes	3	1.8	2	2.4
No	162	98.2	83	97.6
Cycle 2				
PP Population	154		83	
n	154		83	
Yes	1	0.6	0	0.0
No	153	99.4	83	100.0
Cycle 3				
PP Population	154		78	
n	154		78	
Yes	0	0.0	0	0.0
No	154	100.0	78	100.0
Cycles 1-3				
PP Population	165		85	
n	165		85	
Yes	4	2.4	2	2.4
No	161	97.6	83	97.6

Percentages based on the number of subjects starting the cycle (n) within that population. For the Cycles 1-3 summary, the Cycle 1 PP population was used.

ผลสรุปการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิผล

ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการเกิด severe neutropenia (DSN) ระหว่างกลุ่มที่รับ PLIVA/Mayne filgrastim กับ Neupogen ใน Cycle 1 ไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีข้อมูลของ DSN ใน Cycle 2 และ 3 สนับสนุนเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า ผลิตภัณฑ์ทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์มี therapeutic equivalence กัน ดังนั้นข้อบ่งใช้ที่ขอยื่นขึ้นทะเบียน Nivestim จึงมีความเหมาะสมและสามารถ extrapolate indication ตาม Neupogen โดยแสดงการเปรียบเทียบ indication ดังตาราง

ตารางแสดง การเปรียบเทียบข้อบ่งใช้ระหว่าง Nivestim ที่ได้รับการอนุมัติใน EU และขอยื่นขึ้นทะเบียนในประเทศไทย และ Neupogen ที่ได้รับการอนุมัติในประเทศไทย

EU Nivestim และ Proposed TH Nivestim	TH Neupogen
Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increase risk of prolonged severe neutropenia	Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia and its clinical sequelae in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increase risk of prolonged severe neutropenia
Mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPCs)	Mobilization of autologous peripheral blood progenitor cells alone or following myelosuppressive chemotherapy and the mobilization of peripheral blood progenitor cells in normal donors (allogeneic PBPC)
In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $\leq 0.5 \times 10^9/L$ and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events	In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $\leq 0.5 \times 10^9/L$ and a history of severe or recurrent infections, to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events
Filgrastim is indicated for the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/L$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are	Treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/L$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections, when other options to manage neutropenia are inappropriate

inappropriate	
Refer to footnote ^b	Patients with acute myeloid leukaemia : To reduce the duration of neutropenia and related clinical sequelae in patients undergoing induction or consolidation chemotherapy. ^b
a. Information available in the TH Neupogen product information	
b. In Europe, the indication in acute myeloid leukaemia is not listed separately as it is considered to be included in the first indication-refer to Section 4.2 Posology and method of administration –Established cytotoxic chemotherapy of EU Nivestim and EU Neupogen labels	

43. ด้านความปลอดภัย (Clinical safety)

จากการศึกษาพบ most common individual severe AE คือ Febrile neutropenia และพบ Neutropenia เป็น most common life-threatening /disabling AE โดยผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มที่ได้รับ Nivestim ต้องเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากเกิด Febrile neutropenia โดยทั้ง 3 รายนี้ไม่พบว่าเกี่ยวข้องกับ study treatment ในส่วนของการรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า bone pain ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Nivestim สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Neupogen ระดับความรุนแรงของอาการปวดคือ mild หรือ moderate intensity ซึ่งสามารถบรรเทาได้ด้วย NSAIDs และ Paracetamol โดยสามารถสรุปอาการไม่พึงประสงค์ได้ดังตาราง

รูปภาพแสดง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบใน clinical trials

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	15 (8.29)	10 (10.5)	1(0.5)	1(1.1)
Dyspnoea	5 (2.7)	5 (5.3)		
Blood & lymphatic system disorders	16 (8.7)	8 (8.4)	1(0.5)	0
Thrombocythaemia			1(0.5)	0
Febrile neutropenia	6(3.3)	3(3.2)		
Neutropenia	4(2.2)	4(4.2)		
Anaemia	3(1.6)	3(3.2)		
Metabolism and nutrition disorders	19 (10.4)	6 (6.3)	2(1.1)	0
Anorexia	12 (6.6)	5 (5.3)	1(0.5)	0
Ear and labyrinth disorders	12 (6.6)	6 (6.3)	2(1.1)	0
Vertigo	12 (6.6)	5 (5.3)	2(1.1)	0
Cardiac disorders	10 (5.5)	2 (2.1)		
Reproductive system & breast disorders	4 (2.2)	4 (4.2)		
Psychiatric disorders	7 (3.8)	3 (3.2)		
Eye disorders	6 (3.3)	3 (3.2)		
Injury, poisoning & procedural complications	1 (0.5)	3 (3.2)		
Alopecia	86 (47.0)	43 (45.3)	1(0.5)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	69 (37.7)	28 (29.5)	35(19.1)	18(18.9)
Bone Pain	48 (26.2)	16 (16.8)	26(14.2)	9(9.5)
Myalgia	26 (14.2)	9 (9.5)	2(1.1)	1(1.1)
Arthralgia	12 (6.6)	6 (6.3)	4(2.2)	2(2.1)
Back Pain	7(3.8)	3(3.2)	2(1.1)	2(2.1)
Musculoskeletal pain	3(1.6)	3(3.2)	2(1.1)	3(3.2)
Vascular disorders	34 (18.6)	13 (13.7)	3(1.6)	1(1.1)
Hyperanemia	13 (7.1)	7 (7.4)		
Hypotension	14 (7.7)	3 (3.2)	3(1.6)	1(1.1)
Infections & Infestations	22 (12.0)	13 (13.7)		
Nervous System disorders	17 (9.3)	13 (13.7)	1(0.5)	1(1.1)
Headache	4(2.2)	4(4.2)	1(0.5)	1(1.1)
Paraesthesia	5(2.7)	3(3.2)		

จากข้อมูลข้างต้นพบว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Nivestim และ Neupogen สามารถยอมรับได้ ไม่มี unexpected pattern ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ กลุ่มอาการ Musculoskeletal and connective tissue disorders เป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อย (common) ได้แก่ Bone pain และ Myalgia มีการศึกษา Immunological events ใน GCF062 study พบ subject 2 ราย ในกลุ่มผู้ที่ได้รับ Nivestim ที่ให้ผล positive G-CSF antibodies คิดเป็น 1.6% (3/184) ทั้งนี้ไม่พบว่าการเกิด positive antibody นั้นมีผลต่อ clinical efficacy (neutrophil count) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Neupogen ไม่พบรายงานการเกิด positive for G-CSF antibodies

นอกจากนี้บริษัทยื่นข้อมูล PSUR เพื่อดูการรายงานการเกิด positive G-CSF antibodies ใน Post-marketing phase พบว่า “During the reporting interval of 15 September 2012 to 15 September

2015, there were **no occurrences** of immunogenicity (incidence and clinical implications of anti-GCSF antibodies) reported”

ผลสรุปการศึกษาทางคลินิกด้านความปลอดภัย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถยอมรับได้ ไม่มี unexpected pattern ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างไปจาก Reference product กลุ่มอาการ Musculoskeletal and connective tissue disorders เป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อย (common) ได้แก่ Bone pain และ Myalgia สำหรับข้อกังวลการเกิด Immunological events จากข้อมูล Post-Marketing report ไม่พบการรายงานการเกิด positive for G-CSF antibodies ในขณะที่เดียวกันความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา บริษัทได้แนบแผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan) เรียบร้อยแล้ว

ส่วนที่ 6 แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)

ผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงตามภาคผนวกที่ 1 พบว่ามีความถูกต้องเหมาะสม และได้
นำข้อมูลที่เป็นความเสี่ยงตามตารางข้างต้นไว้ในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เรียบร้อยแล้ว

ผลการประเมินฉลาก

1. ฉลากยา

ฉลากยาที่ บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด จัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จัดเป็นฉลากยา
ใส่ในกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON) มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA 2009 ภาคผนวก 3
เรื่อง การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization
และมีความเหมาะสม สรุปได้ดังนี้

ฉลากยาบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON)

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	รูปแบบ	✓	✓
3	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	ความแรงตัวยาสำคัญ	✓	✓
5	รุ่นการผลิต	✓	✓
6	วันผลิต	✓	✓
7	วันสิ้นอายุ	✓	✓
8	วิธีการให้ยา	✓	✓
9	สถานะการเก็บรักษา	✓	✓
10	เลขทะเบียน	✓	✓
11	ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาต	✓	✓

12	ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตต่างประเทศ	✓	✓
13	ข้อความพิเศษ	✓	✓
14	ปริมาณยาที่แนะนำ (กรณีกลุ่มวิตามินและเกลือแร่)	n/a	n/a
15	คำเตือนตามประกาศ	✓	✓
16	ขนาดบรรจุ	✓	✓

✓ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL)

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	รูปแบบ	✓	✓
3	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	ความแรงตัวยาสำคัญ	✓	✓
5	รุ่นการผลิต	✓	✓
6	วันผลิต	X	✓
7	วันสิ้นอายุ	✓	✓
8	วิธีการให้ยา	✓	✓
9	สถานะการเก็บรักษา	✓	✓
10	เลขทะเบียน	X	✓
11	ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาต	X	✓
12	ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตต่างประเทศ	✓	✓
13	ข้อความพิเศษ	X	✓
14	ปริมาณยาที่แนะนำ (กรณีกลุ่มวิตามินและเกลือแร่)	n/a	n/a
15	คำเตือนตามประกาศ	X	✓
16	ขนาดบรรจุ	✓	✓

✓ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาด้านใน (ขวดยา) (INNER LABEL)

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
3	ความแรงตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	รุ่นการผลิต	✓	✓
5	วันสิ้นอายุ	✓	✓
6	วิธีการให้ยา	✓	✓
7	ขนาดบรรจุ	✓	✓

✓ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ผลการพิจารณาข้อมูลถูกต้อง ครบถ้วน สอดคล้องกับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และผลการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปสาระสำคัญที่ผู้ป่วยควรปฏิบัติในการใช้ยานี้ แต่ควรตรวจสอบ user testing ในคนไทย ตามประกาศ อย. เรื่องแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา 2556 จึงกำหนดเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตทำ user testing เอกสารกำกับยาประชาชนที่ได้รับอนุมัติภายใน 12 เดือน หลังได้รับใบสำคัญ

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ของ Nivestim ที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา มีข้อมูลสอดคล้องกับ EMA TGA ที่ผ่านการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการจัดทำเอกสารกำกับยาจากหลายประเทศ และปรับปรุงข้อมูลบางส่วนให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย นอกจากนี้เอกสารกำกับยา มีเนื้อหาสอดคล้องกับยาต้นแบบที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ พบว่า มีข้อมูลสอดคล้องกับ SmPC ที่ได้รับอนุมัติในสหภาพยุโรป และสอดคล้องกับ European assessment report ข้อมูลที่สรุปมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปข้อมูลสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ เพื่อให้การใช้ยาถูกต้องและสมเหตุสมผล

Overall Benefit/risk assessment

จากผลประเมินข้างต้น สรุปว่าตำรับยา Nivestim ความแรง 120 ug/0.2 ml, 300 ug/0.5 ml และ 480 ug/0.5 ml ขอบ่งใช้ที่ข้อยื่นพิจารณาสอดคล้องกับ Neupogen ซึ่งเป็น Reference medical product

ของสหภาพยุโรปและประเทศไทย คือ “Filgrastim is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) , the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increase risk of prolonged severe neutropenia, the mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC), In patients, children or adults, with severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) of $\leq 0.5 \times 10^9/L$ and a history of severe or recurrent infections, long-term administration of filgrastim is indicated to increase neutrophil counts and to reduce the incidence and duration of infection-related events, the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 10^9/L$) in patients with advanced HIV infection, in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate” ข้อมูลของผลิตภัณฑ์สามารถพิสูจน์ได้ว่า มี Therapeutic equivalent เท่ากับ Neupogen โดยรูปแบบการศึกษา phase I GCF061, GCF062 study และ Phase III pivotal study GCF071 เป็นไปตาม guidelines on biotechnology derived proteins and rh-G-CSF และคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ข้อมูลด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก สามารถสนับสนุนได้ว่า Nivestim และ Neupogen มี Similarity กัน ข้อมูลการศึกษา Pharmacodynamic และ Pharmacokinetics parameter for IV or SC administration บ่งชี้ว่า Nivestim มี bioequivalent กับ Neupogen ซึ่ง PK และ PD endpoint อยู่ในช่วง predefined 90% ข้อมูลการศึกษาที่ได้จาก Phase III แสดงถึง therapeutic equivalence ระหว่าง Nivestim และ Neupogen ในขณะที่ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ Nivestim ไม่แตกต่างกับ Neupogen นอกจากนี้มี Periodic Safety Update Report ของ Nivestim เพื่อสนับสนุนข้อมูลด้านความปลอดภัย โดยเฉพาะการเกิด immunogenicity จากข้อมูลพบว่า “During the reporting interval of 15 September 2012 to 15 September 2015, there were no occurrences of immunogenicity (incidence and clinical implications of anti-G-CSF antibodies) reported”

ผลการประเมินดังกล่าวสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์รวบรวมยอดของการรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรป และผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญทั้งด้านคุณภาพ พรีคลินิกและคลินิก ประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้มีการให้เหตุผลและชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว จึงสรุปได้ว่ายา Nivestim มีคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยคล้ายคลึงกับยา Neupogen ที่เป็น reference medical product โดยอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และต้องมีการเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ซึ่งทางบริษัทได้มีแผนการจัดการความเสี่ยงดังกล่าวซึ่งระบุไว้ใน Risk

management plan จึงควรอนุมัติทะเบียนตำรับยา เป็นยาควบคุมพิเศษ ตามประกาศกระทรวงฯ ข้อ 3 ยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ (ยาใหม่) แบบมีเงื่อนไขโดยมีเงื่อนไขดังนี้

1. ใช้เฉพาะในโรงพยาบาลเท่านั้น

2. ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในการใช้ยาตามหัวข้อ 1.8.3 SMP protocol ที่เสนอใน eCTD

3. ตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลของข้อมูลยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาก่อนนำไปใช้จริง และรายงานผลภายในไม่เกิน 12 เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

4. ส่งข้อมูลและดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่บริษัทได้เสนอ ใน eCTD ตามหัวข้อ 1.8.2 Risk Management System โดยมีสรุปตามเอกสารแนบ

เอกสารอ้างอิง

1. กุลวดี สุระยุทธปรีชา. ภาวะนิวโทรพีเนียและการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก. Rama Nurs J.16:15.
2. SmithTJ, Bohlke K, Lyman GH et. al., Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, Journal of Oncology, Volume 33 (28), 2015.
3. Klastersky J, deNaurois J, Rolston JKet. al., Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors. Version 2.2017- Oct 13, 2017

ภาคผนวก

ภาคผนวกที่ 1

แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan (RMP)) สำหรับ Nivestim สรุปลงได้ดังนี้

ความเสี่ยงตาม safety specification	แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัย Pharmacovigilance Activities (Routine and Additional)	แผนลดหรือควบคุมความเสี่ยง Risk Minimisation Measures (RMM)
Important Identified Risks:		
Capillary leak syndrome	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Musculoskeletal pain-related symptoms	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Leucocytosis	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Thrombocytopenia	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Severe splenomegaly and splenic rupture	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Follow-up of patients through SCNIR registry	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Cutaneous vasculitis	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Follow-up of patients through SCNIR registry	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Decreased bone density	<u>Routine Pharmacovigilance</u>	<u>Routine RMM</u>

and osteoporosis in children with SCN receiving chronic treatment	As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Follow-up of patients through SCNIR registry	Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Anaphylactic reaction	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Follow-up of patients through SCNIR registry	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Sweet's syndrome	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
GvHD in patients receiving allogeneic bone marrow transfer or peripheral blood cells progenitor cell transplant	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 4.8 and 5.1 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Sickle cell crisis in patients with SCD	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC, and in PIL <u>Additional RMM</u> None
Serious pulmonary AEs (including interstitial pneumonia and ARDs)	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Follow-up of patients through SCNIR registry	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 and 4.8 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Transformation to MDS or Leukaemia in SCN patients	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Follow-up of patients through SCNIR registry	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Important Potential Risk :		
Cytokine release syndrome	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u>	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.5 of the SmPC

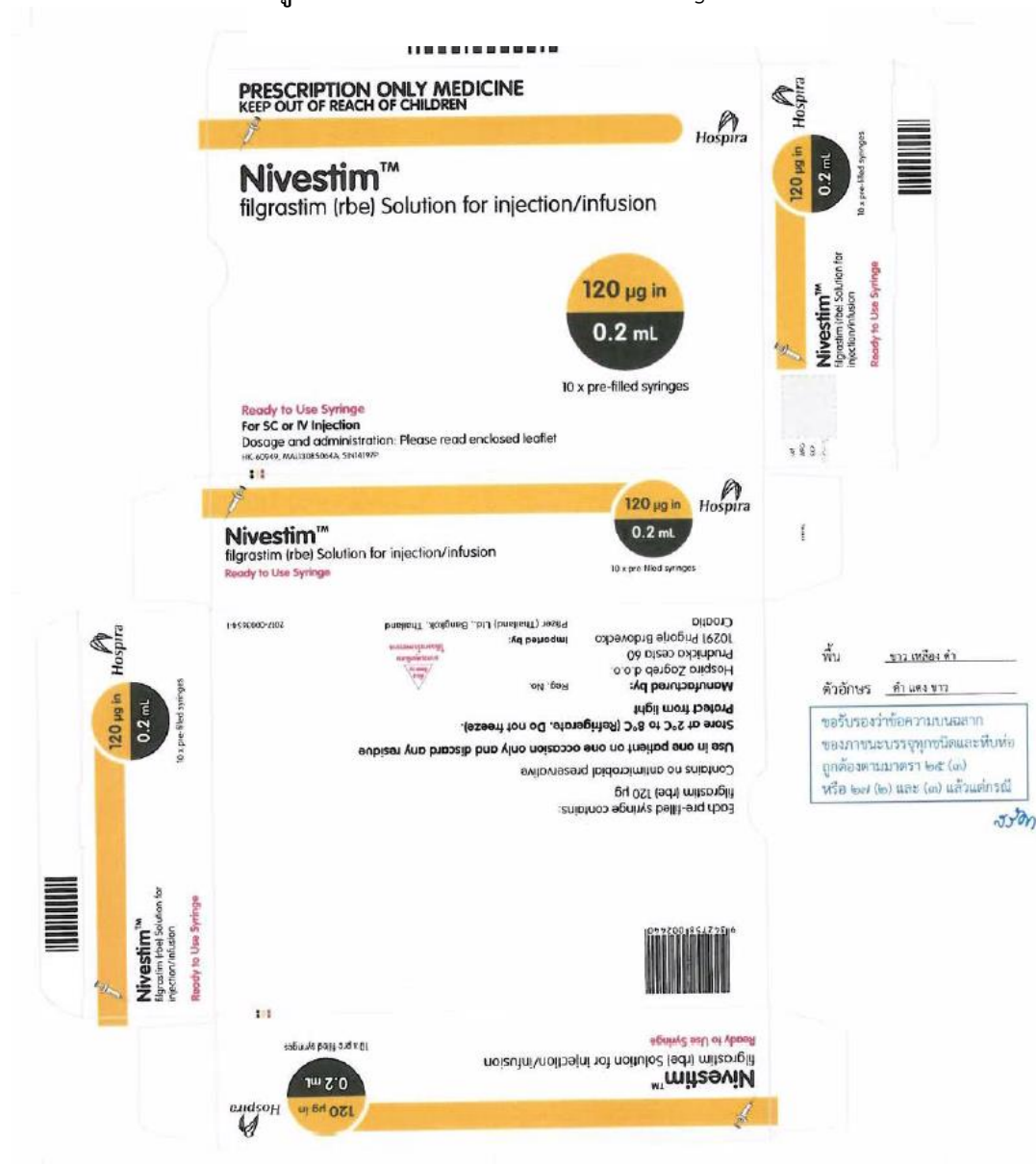
	None	<u>Additional RMM</u> None
Medication errors including overdose	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.9 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Drug interaction with Lithium	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.5 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Extra-medullary haematopoiesis	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 5.3 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Immunogenicity (incidence and clinical implications of anti G-CSF antibodies)	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Targeted questionnaire antibody testing (immunogenicity testing) Follow-up of patients through SCNIR registry-will be collected through an analysis of ANC and filgrastim dose	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Cytogenetic abnormalities and development of secondary haematologic malignancies	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> SCNIR patients- Follow-up of patients through SCNIR registry Healthy donors-Cooperative program with haematological transplant centres	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.4 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Off-label use	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> Study on long term effects of	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.8 of the SmPC <u>Additional RMM</u>

	Nivestim in healthy donors	None
Missing information		
Risk during pregnancy and lactation	<u>Routine Pharmacovigilance</u> As per EU regulations <u>Additional Pharmacovigilance</u> None	<u>Routine RMM</u> Text in section 4.6 of the SmPC <u>Additional RMM</u> None
Abbreviation : ANC = absolute neutrophil count, ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome, GvHD = Graft versus Host Disease, MDS = myelodysplastic syndrome, PIL = Patient information leaflet, RMM = Risk minimization measure, SCD = sickle cell disease, SCN = Severe chronic neutropenia, SCNIR = Severe chronic neutropenia international registry		

ภาคผนวกที่ 2

ฉลากยา

รูปภาพแสดง ฉลากกล่องขนาด 120 ug/0.2 ml



รูปภาพแสดง ฉลากบน บลิสเตอร์ pre-filled syringe ขนาด 120 ug/0.2 ml



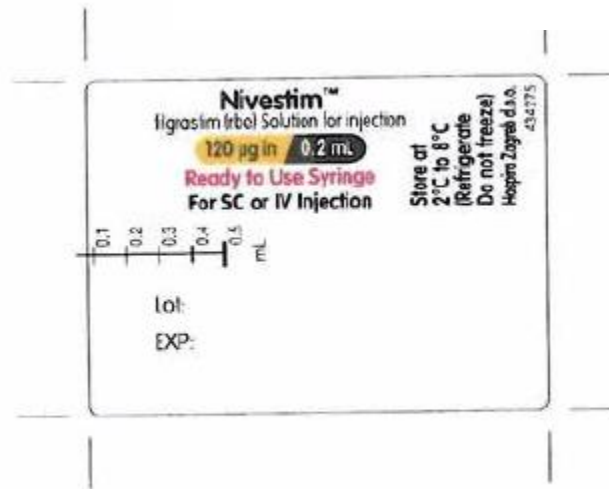
พิน ขาว ดำ เหลือง

ตัวอักษร ดำ แดง ขาว

ขอรับรองว่าข้อความบนฉลาก
ของภาชนะบรรจุทุกชนิดและหีบห่อ
ถูกต้องตามมาตรา ๒๕ (๓)
หรือ ๒๗ (๒) และ (๓) แล้วแต่กรณี

งรีดา

รูปภาพแสดง ฉลากขวดขนาด 120 ug/0.2 ml



พิน ขาว ดำ เหลือง

ตัวอักษร ดำ แดง ขาว

ขอรับรองว่าข้อความบนฉลาก
ของภาชนะบรรจุทุกชนิดและหีบห่อ
ถูกต้องตามมาตรา ๒๕ (๓)
หรือ ๒๗ (๒) และ (๓) แล้วแต่กรณี

งวค

ขอรับรองพื้นที่บนฉลากน้อยกว่า 3 ตารางนิ้ว

รูปภาพแสดง ฉลากกล่องขนาด 300 ug/0.5 ml



รูปภาพแสดง ฉลากบน บลิสเตอร์ pre-filled syringe ขนาด 300 ug/0.5 ml



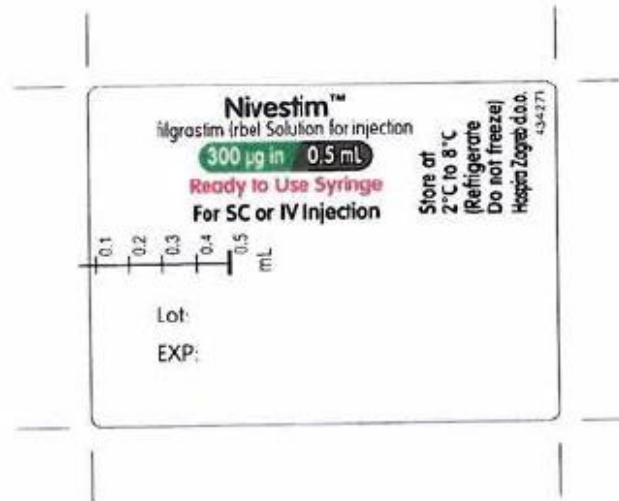
พื^น ขาว ดำ เขียว

ตัวอักษร ดำ แดง ขาว

ขอรับรองว่าข้อความบนฉลาก
ของภาชนะบรรจุทุกชนิดและหีบห่อ
ถูกต้องตามมาตรา ๒๕ (๓)
หรือ ๒๗ (๒) และ (๓) แล้วแต่กรณี

๖๖๘

รูปภาพแสดง ฉลากขวดขนาด 300 ug/0.5 ml



พิน ขาว ดำ เขียว

ตัวอักษร ดำ แดง ขาว

ขอรับรองว่าข้อความบนฉลาก
ของภาชนะบรรจุทุกชนิดและหีบห่อ
ถูกต้องตามมาตรา ๒๕ (๓)
หรือ ๒๗ (๒) และ (๓) แล้วแต่กรณี

ว.ร.ท.

ขอรับรองพื้นที่บนฉลากน้อยกว่า 3 ตารางนิ้ว

รูปภาพแสดง ฉลากกล่องขนาด 480 ug/0.5 ml

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Hospira

Nivestim™
filgrastim (rbe) Solution for injection/infusion

480 µg in 0.5 mL
10 x pre-filled syringes

Ready to Use Syringe
For SC or IV injection
Dosage and administration: Please read enclosed leaflet
HK-60950, MAL13085065A, SIN14195P

Nivestim™
filgrastim (rbe) Solution for injection/infusion

Ready to Use Syringe

Each pre-filled syringe contains:
filgrastim (rbe) 480 µg
Contains no antimicrobial preservative
Use in one patient on one occasion only and discard any residue
Store at 2°C to 8°C (Refrigerate. Do not freeze)
Protect from light
Manufactured by:
Hospira Zagreb d.o.o.
Pudnicka cesta 60
10291 Puzosje Brovsko
Croatia
Imported by:
Pierce (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

Nivestim™
filgrastim (rbe) Solution for injection/infusion

Ready to Use Syringe

480 µg in 0.5 mL
10 x pre-filled syringes

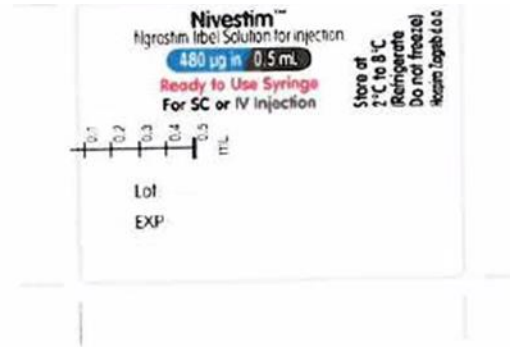
Hospira

ขอรับรองว่าข้อความบนฉลาก
ของภาชนะบรรจุชนิดและหีบห่อ
(๓) ๒๗ และ ๒๗ (๒) และ ๒๗ (๑)
หรือ ๒๗ (๒) และ ๒๗ (๑) นี้
ตรงกับ
ตัวผู้ซื้อ
นี้

รูปภาพแสดง ฉลากบน บลิสเตอร์ pre-filled syringe ขนาด 480 ug/0.5 ml



รูปภาพแสดง ฉลากขวดขนาด 480 ug/0.5 ml



พื้นที่ ชาว ดำ น้ำเงิน

ตัวอักษร ดำ แดง ขาว

ขอรับรองว่าข้อความบนฉลาก
ของภาชนะบรรจุทุกชนิดและหีบห่อ
ถูกต้องตามมาตรา ๒๕ (๓)
หรือ ๒๗ (๒) และ (๓) แล้วแต่กรณี

สวท

ขอรับรองพื้นที่บนฉลากน้อยกว่า 3 ตารางนิ้ว

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์