

# Sprawozdanie z *International G-CSF Symposium* „*The first filgrastim biosimilar – a new option*”

Berlin, 17–18 listopada 2008 r.

## Report from *International G-CSF Symposium “The first filgrastim biosimilar – a new option”*

Berlin, November 17-18, 2008

**Łukasz Kwinta**

Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

W dniach 17–18 listopada 2008 r. w Berlinie odbyło się międzynarodowe sympozjum *The first filgrastim biosimilar – a new option* związane z wydaniem pozwolenia przez Europejską Agencję ds. Leków EMEA (*European Medicines Agency*) na wprowadzenie na rynek biopodobnego preparatu filgrastimu – Ratiograstimu firmy Ratiopharm. Filgrastim, rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), stosowany jest od kilkunastu lat w onkologii w celu:

- mobilizacji komórek macierzystych przed leczeniem miełoblacyjnym,
- skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych radykalnej chemioterapii,
- profilaktycznie u chorych otrzymujących schematy chemioterapii wiążące się z  $\geq 20$ -procentowym ryzykiem gorączki neutropenicznej.

Ponadto filgrastim wykorzystuje się w leczeniu wrodzonej i idiopatycznej neutropenii oraz neutropenii u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Sympozjum było przede wszystkim okazją do wielowątkowej i inspirującej dyskusji na temat nowego zjawiska obserwowanego na rynku leków onkologicznych – leków biopodobnych (ang. *biosimilars*). Konferencji przewodniczyli prof. Alfredo Carraro Mena z Hiszpanii i prof. Jean Yves Douillard z Francji, natomiast wśród wykładowców znaleźli się międzynarodowi eksperci z zakresu onkologii, hematologii i farmacji – prof. Auro del Giglio, prof. Andreas Englert, dr Ulrich Gatzemeier, prof. Alfonso Dominguez-Gil Hurlé, prof. Manfred Kaufmann, prof. Vito Lorusso, prof. Hartmut Link, dr Jean Louis Prugnaud.

W czasie sympozjum niejednokrotnie podkreślano, że jesteśmy świadkami dynamicznie zmieniającej się sytuacji na rynku leków. Mamy do dyspozycji coraz więcej leków uzyskiwanych dzięki zastosowaniu biotechnologii – tzw. biofarmaceutyków. Są to najczęściej wielkocząsteczkowe substancje białkowe produkowane przez genetycznie modyfikowane żywe organizmy (np. bakterie *Escherichia coli*, drożdże *Saccharomyces cerevisiae*) lub modyfikowane linie komórek ssaczy (np. komórki jajnika chomika chińskiego – CHO). Pierwszym biofarmaceutykiem była rekombinowa-

na ludzka insulina zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych w 1982 r. Obecnie na całym świecie produkowanych jest ponad 200 substancji tego typu. Wśród nich znaczącą grupę stanowią leki wykorzystywane w onkologii – głównie przeciwciała monoklonalne należące do terapii celowanych (ang. *targeted therapies*), jak również leki wspomagające leczenie onkologiczne, takie jak rekombinowany G-CSF i rekombinowana erytropoetyna. Nie ulega wątpliwości, że biofarmaceutyki są wyrazem ogromnego postępu dokonującego się w leczeniu chorób nowotworowych. Są one owocem nowej filozofii otrzymywania leków, która stała się faktem przede wszystkim dzięki dynamicznemu rozwojowi nauk podstawowych i biotechnologii. Podobnie jak w przypadku substancji drobnocząsteczkowych, wygaśnięcie okresu ochrony patentowej dla innowacyjnych leków biotechnologicznych otwiera drogę do wprowadzenia na rynek ich odpowiedników – produktów biopodobnych, nazywanych czasami biogenerykami. Pojęcie leki biopodobne (w Europie *biosimilars, similar biological medicinal products*, w Stanach Zjednoczonych *follow-on proteins*) nie jest prostym odpowiednikiem „generyku”. Obecnie jesteśmy świadkami powstawania od podstaw odrębnej gałęzi rynku farmaceutycznego, stanowiącej zupełnie nową jakość, a nowa nomenklatura (jeszcze słabo rozpoznawalna wśród lekarzy) jest próbą opisu tej nowej rzeczywistości i podkreślenia odrębności leków biopodobnych. Zasadniczą różnicą między biofarmaceutykami a „klasycznymi” lekami jest sposób ich produkcji. Chemiczna synteza substancji drobnocząsteczkowych oraz substancji generycznych zapewnia zachowanie identycznej struktury i umożliwia dokładne monitorowanie budowy cząsteczkowej. W przypadku leków biotechnologicznych i *biosimilars* sytuacja jest o wiele bardziej skomplikowana. Cząsteczki tych substancji cechują się dużą złożonością i skomplikowaną strukturą przestrzenną, a bioreaktorami, w których zachodzi proces produkcyjny, są żywe organizmy, które charakteryzują się naturalną różnorodnością i zmiennością. Ponadto dla jakości i aktywności substancji biologicznych ogromne znaczenie ma proces oczyszczania, o wiele bardziej skomplikowany niż w przy-

padku substancji drobnocząsteczkowych. Dlatego konieczne było ustanowienie odrębnych, szczegółowych uregulowań i wymagań w odniesieniu do produkcji i wprowadzania do obrotu leków biopodobnych. EMEA postawiła bardzo wysokie wymagania producentom *biosimilars*. Zalecenia dotyczące tej grupy leków są o wiele bardziej rozbudowane niż w przypadku leków generycznych. Biorównoważność generyków w stosunku do leku referencyjnego opiera się na wykazaniu takiego samego składu chemicznego oraz podobnej biodostępności na podstawie badań farmakokinetyki. Aby lek biopodobny został uznany jako „biorównoważny” względem leku referencyjnego, musi on spełnić wiele dodatkowych warunków zarówno na etapie badań przedklinicznych, jak i klinicznych (w tym wykazanie bezpieczeństwa i skuteczności). Ponadto EMEA położyła duży nacisk na wieloetapową analizę immunogenności leków biopodobnych, ponieważ wielkocząsteczkowe substancje białkowe mają zdolność aktywacji procesów immunologicznych. Pierwsze wytyczne EMEA dotyczące *biosimilars* zostały opublikowane w 2005 r. i wciąż są uzupełniane. Obecnie obowiązujące przepisy obejmują następujące akty prawne dotyczące wszystkich rejestrowanych leków biopodobnych: ogólne wytyczne *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*, *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues* – wytyczne określające warunki dotyczące jakości produktu oraz *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Nonclinical & Clinical Issues* – wytyczne regulujące zagadnienia badań przedklinicznych i klinicznych. Ponadto EMEA wydała aneksy do przedstawionych aktów prawnych, które w szczegółowy sposób regulują kwestie przedkliniczne i kliniczne w odniesieniu do konkretnych substancji: rekombinowanego ludzkiego G-CSF, rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny, rekombinowanej ludzkiej insuliny, jak również rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (w przygotowaniu są aneksy dotyczące innych substancji biologicznych). Po zakończeniu procesu rejestracyjnego EMEA każdorazowo publikuje raport z oceny leku biopodobnego (EPAR – ang. *European Assessment Report*). Bardzo istotny jest fakt, że badania rejestracyjne nie kończą ścisłego nadzoru nad nowym lekiem. Wraz z wprowadzeniem na rynek nowego preparatu uruchamiany jest proces monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leku biopodobnego (ang. *pharmacovigilance*). Ma on na celu ujawnienie tych kwestii, które nie były możliwe do uchwycenia w czasie badań przedrejestracyjnych (ze zrozumiałych względów badania prowadzone przed rejestracją obejmują ograniczoną liczbę pacjentów i mogą nie dostarczyć niektórych informacji). Firmy wprowadzające nowy lek mają obowiązek opracowania i prowadzenia systemu zwanego planem zarządzania ryzykiem (RMP – ang. *Risk Management Plan*), który ma umożliwić m.in. gromadzenie danych dotyczących działań niepożądanych leku, ich integrację, ocenę i informowanie o nich opinii publicznej.

Wśród tematów poruszanych w czasie sympozjum wiele czasu poświęcono zagadnieniom farmakoekonomicznym związanym ze zjawiskiem leków biopodobnych. Mimo że w onkologii mamy do dyspozycji coraz więcej biofarmaceutyków uzyskiwanych dzięki zaawansowanym metodom bio-

technologicznym, barierą w dostępie do tego typu preparatów jest ich cena (najwyższa spośród wszystkich leków). Wyrazem tego stanu rzeczy jest fakt, że choć ilość biofarmaceutyków stanowi mały odsetek wśród wszystkich leków, szacuje się, że do 2010 roku ich obrót stanowić będzie 25% całego rynku farmaceutycznego. Wysokie ceny leków biotechnologicznych stały się jednym z motorów rozwoju przemysłu leków biopodobnych. Wykładowcy podkreślali, że tak jak w przypadku „klasycznych” chemioterapeutyków wprowadzenie preparatów generycznych umożliwiło redukcję cen leków, tak *biosimilars* pozwolą zredukować koszty leczenia onkologicznego i zwiększą dostępność biofarmaceutyków otrzymywanych dzięki najnowszym technologiom. Prelegenci kładli duży nacisk na niebagatelne znaczenie tych leków dla ekonomii nie tylko pojedynczych jednostek służby zdrowia, ale i całych systemów refundacyjnych państw Unii Europejskiej.

Podczas sympozjum można było odczuć, jak żywe emocje budzą kwestie związane z *biosimilars*. Mimo że akty prawne EMEA jednoznacznie regulują wiele zagadnień dotyczących leków biopodobnych, wciąż jeszcze pozostają kwestie budzące kontrowersje. Również w kuluarach toczyły się żywe dyskusje, m.in. na temat nazw międzynarodowych (INN – ang. *International Nonproprietary Names*) substancji biopodobnych (czy uprawnione jest używanie tej samej nazwy, skoro w przypadku preparatów *biosimilars* można mówić o podobieństwie lub równoważności, a nie o identyczności). Pewne kontrowersje są nieodłącznym elementem nowych zjawisk, a takim jest na pewno zagadnienie leków biopodobnych. Jednym z najważniejszych wniosków sympozjum jest przekonanie, że mimo iż zjawisko *biosimilars* jest jeszcze czymś zupełnie nowym, rodzącym się na naszych oczach, to należy się w przyszłości spodziewać dużej ekspansji tych leków. Ratiograstim jest pierwszym biopodobnym preparatem G-CSF, a także jednym z pierwszych leków biopodobnych w ogóle (do tej pory na rynku dostępne były trzy leki z tej grupy: dwa preparaty rekombinowanego hormonu wzrostu i jeden rekombinowanej erytropoetyny). W związku z tym, że w przypadku wielu innowacyjnych biofarmaceutyków okres ochrony patentowej wygaśnie w najbliższym czasie, już w ciągu najbliższych lat należy się spodziewać licznych wniosków o zarejestrowanie przez EMEA kolejnych leków biopodobnych, a co za tym idzie – pojawienia się ich na rynku. *Biosimilars* powoli stają się realną alternatywą dla wielu leków i będą coraz powszechniej stosowane w onkologii. Należy więc mieć nadzieję, że stając się konkurencją dla obecnych na rynku preparatów, spowodują w konsekwencji zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii dla pacjentów.

#### Adres do korespondencji

lek., mgr biotech. **Łukasz Kwinta**  
Zakład Immunologii Nowotworów  
Katedra Biotechnologii Medycznej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15  
61-866 Poznań  
e-mail: lukasz.kwinta@wp.pl

## Wskazówki dla autorów

Czasopismo *Współczesna Onkologia* publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków) oraz poglądowe, a także streszczenia ze zjazdów i konferencji, listy do redakcji. Prace powinny być przesyłane pod adresem redakcji lub pod adresem redaktora naczelnego:

prof. Andrzej Mackiewicz  
Zakład Immunologii Nowotworów  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań  
tel. +48 61 854 06 65;  
faks +48 61 852 85 02  
e-mail: andrzej.mackiewicz@wco.pl

- Artykuły powinny być napisane w języku polskim lub angielskim i zorganizowane w następujący sposób:
  - 1) tytuł (w języku polskim i angielskim);
  - 2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów;
  - 3) nazwa instytucji, w której praca została wykonana;
  - 4) pełny adres głównego autora (również numer telefonu i faksu, e-mail).

Ponadto tekst prac oryginalnych powinien mieć budowę strukturalną, tj. dzielić się na następujące rozdziały: **wstęp; materiał i metody; wyniki; omówienie wyników; podziękowania; piśmiennictwo.**

- Do pracy należy dołączyć **streszczenia** w języku polskim i angielskim, będące dokładnym odzwierciedleniem artykułu. Streszczenia prac oryginalnych powinny posiadać budowę strukturalną (cel pracy, materiał, zastosowane metody, wyniki oraz wnioski), a także zawierać minimum 200, a maksimum 250 słów. W przypadku prac poglądowych i kazuistycznych streszczenia powinny zawierać minimum 100, a maksimum 150 słów.
- Pod streszczeniami należy umieścić od trzech do sześciu **słów kluczowych** (*key words*) w języku polskim i angielskim, zgodnych – jeśli to możliwe – z *Medical Subject Headings (Index Medicus)*.
- Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 10 stron maszynopisu. Listy do redakcji, nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu, nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę. Prace powinny być zapisane na papierze formatu A4, jednostronnie, z zachowaniem podwójnych odstępów między wierszami, czcionką 12 punktów (Arial, Times New Roman). Prace prosimy przysyłać w dwóch egzemplarzach, do których należy dołączyć tekst w formie elektronicznej, zapisany na dyskietce 3,5" lub dysku CD-ROM (format PC), w programie WORD.
- Prace cytowane w tekście powinny być numerowane **według kolejności cytowań**. Numery przypisane odpowiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów; w przypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp.” („et al.”); tytuł pracy, skrót nazwy pisma (wg *Index Medicus*), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografiach powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału,

tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

Przykłady:

- artykuł: McKay JA, Lloret C, Murray GI, Johnston PG, Bicknell R, Ahmed FY, Cassidy J, McLeod HL. *Application of the enrichment approach to identify putative markers of response to 5-fluorouracil therapy in advanced colorectal carcinomas*. *Int J Oncol* 2000; 17: 153-8.
- książka: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wiedza i Życie, Warszawa 1993.
- rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes*. W: *Affinity electrophoresis: principles and application*. Bręborowicz J, Mackiewicz A (red.). CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61-70.
- **Ryciny** mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W przypadku przygotowania w formie elektronicznej, ryciny powinny być umieszczone **w oddzielnych plikach** i zapisane w jednym z wymienionych formatów: .cdr, .tif, .jpg, .ai, .bmp lub .eps. Natomiast fotografie przesyłane w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia .tif lub .jpg (także w oddzielnych plikach). Jeżeli rycina (fotografia) była już publikowana, to należy podać jej źródło, a także uzyskać pisemną zgodę od właściciela praw autorskich na jej ponowną publikację. Podpisy pod ryciną powinny być w języku polskim i angielskim. **Tabele** powinny być dostarczone w formie maszynopisu, a w wersji elektronicznej w oddzielnych plikach; powinny zawierać tytuł w języku polskim i angielskim.

W artykule należy wskazać miejsca umieszczenia rycin i tabel; opisy do rycin i tabel powinny być załączone na oddzielnych stronach.

- Wyniki pomiarów biochemicznych i innych należy podawać w jednostkach należących do systemu SI.
- Do pracy należy dołączyć pismo przewodnie, zawierające zgodę wszystkich autorów na publikację wyników badań oraz zgodę kierownika kliniki, zakładu lub ordynatora oddziału na publikację, a także oświadczenie, że praca nie została skierowana do druku w innym czasopiśmie. Przedstawienie do publikacji pracy opisującej doświadczenia na ludziach jest jednoznaczne z oświadczeniem autorów, że zastosowane postępowanie było zgodne z wymogami *Deklaracji Helsińskiej* (dotyczącej etyki lekarskiej, zabraniającej podawania imienia i nazwiska pacjenta, inicjałów lub numeru ewidencji szpitalnej) oraz zgodne ze standardami etycznymi ustanowionymi przez odpowiednią komisję etyczną.
- Każdy autor powinien **wskazać pięciu recenzentów** (wraz z adresem) przesłanej pracy. Może również podać nazwiska osób, które – jego zdaniem – nie powinny opiniować artykułu.
- Redakcja zastrzega sobie możliwość skracania maszynopisów oraz dokonywania koniecznych poprawek stylistycznych.
- Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac, w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych i innych oraz w Internecie. Dopuszcza się drukowanie streszczeń bez zgody Wydawcy.

Redakcja