

Wygaśnięcie ochrony patentowej leków biologicznych pierwszej generacji przyczyniło się do wprowadzenia na rynek nowej grupy biofarmaceutyków – leków bionastępczych. Zakres badań niezbędnych w procesie rejestracji leków bionastępczych jest nieporównanie szerszy niż w przypadku generyków i mniejszy niż dla innowacyjnych leków biologicznych. Podstawą rejestracji jest wykazanie podobieństwa do oryginału zapewniającego taką samą jakość, bezpieczeństwo i skuteczność jak lek referencyjny, a najbardziej wiarygodnym narzędziem do wykazania tego podobieństwa pozostają kontrolowane badania kliniczne. W onkologii największe jak dotąd zastosowanie spośród zarejestrowanych leków bionastępczych mają czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytarnych, a w dotychczasowej praktyce klinicznej brak jest jakichkolwiek zastrzeżeń dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa. Przewiduje się, że wraz z wygaśnięciem ochrony patentowej kolejnych leków biologicznych, leki bionastępcze zajmować będą coraz ważniejsze miejsce wśród biofarmaceutyków, co stwarza konieczność opracowania i wprowadzenia konkretnych przepisów regulacyjnych dla tej nowej grupy leków.

**Słowa kluczowe:** leki bionastępcze, czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytarnych, onkologia.

## Leki bionastępcze w onkologii – potrzeba globalnych i lokalnych regulacji

Iwona Hus

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### Leki biologiczne i bionastępcze

Leki biologiczne zajmują bardzo ważne miejsce w leczeniu chorób nowotworowych. Są one stosowane zarówno w leczeniu przeciwnowotworowym (przeciwciała monoklonalne, interferony), jak i w leczeniu wspomagającym [czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytarnych (*granulocyte colony-stimulating factors* – G-CSF), erytropoetyna], stanowiąc integralną część wielu standardowych terapii. Leki biologiczne odgrywają istotną rolę także w leczeniu chorób autoimmunologicznych (np. reumatologicznego zapalenia stawów), wirusowych (wirusowego zapalenia wątroby) oraz uwarunkowanych genetycznie (hemofilii). Poza wymienionymi już przeciwciałami monoklonalnymi i cytokinami należą do nich rekombinowane czynniki krzepnięcia, enzymy i hormony. Wspólną cechą biofarmaceutyków jest ich wytwarzanie przy użyciu złożonych metod biotechnologicznych w komórkach żywych organizmów lub rzadziej obecnie stosowaną izolacją z tych komórek. Znaczną część leków biologicznych stanowią kopie białek pełniących ważne funkcje w ludzkim organizmie, wytwarzane metodą rekombinacji DNA. Proces produkcji jest niezwykle złożony i obejmuje: izolację genu dla odpowiedniego białka, opracowanie linii komórkowej i założenie banku komórek. Ponadto syntetyzowane cząsteczki białek poddawane są tzw. potranslacyjnej modyfikacji, np. deaminacji, glikozylacji lub fosforylacji. Skomplikowany proces wytwarzania leków biologicznych oraz często konieczność przewlekłego ich przyjmowania sprawiają, że koszt terapii jest bardzo wysoki, co utrudnia dostęp do tej grupy leków wielu chorym. W ostatnich latach zaczęła stopniowo wygasać ochrona patentowa pierwszych leków biologicznych, a kolejne utracą ją w najbliższych latach. Przyczyniło się to do pojawiania się na rynku nowej grupy leków, określanych jako leki bionastępcze lub biopodobne.

Pierwsza nazwa pochodzi od używanej w krajach Ameryki Północnej nazwy *follow-on biologics*, druga zaś od używanej w krajach europejskich nazwy *bio-similars*. Obie są używane wymiennie, w polskim nazewnictwie nie ma bowiem jak dotąd obowiązującej jednolitej nomenklatury. Leki bionastępcze to nowa grupa biofarmaceutyków, podobnych, lecz nie identycznych z lekiem referencyjnym, w związku z czym wymagających oddzielnego procesu rejestracji po wygaśnięciu jego ochrony patentowej [1–3]. Leki biopodobne nie są generyczną wersją produktów innowacyjnych, zatem określenie „biogeneryki” jest nieprawidłowe i nie powinno być używane. Leki generyczne są bowiem chemicznymi i leczniczymi odpowiednikami leków referencyjnych, których patent wygaś. Zarówno substancja aktywna, jak i farmakokinetyka są w obu przypadkach takie same, w związku z czym nie są wymagane formalne badania przedkliniczne i kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Do rejestracji wystarczająca jest ocena biorównoważności przeprowadzona na małej grupie zdrowych ochotników, z czym wiąże się istotnie niższa cena [4]. Redukcja kosztów w przypadku leków generycznych w stosunku do innowacyjnych sięga aż 70–80% [5, 6]. W związku z tym, że lek generyczny sta-

nowi dokładne odwzorowanie leku innowacyjnego nie ma problemów z automatyczną substytucją jednego leku na drugi. W przeciwieństwie do leków generycznych leki bionastępcze nie są kopią leku innowacyjnego. Nie jest bowiem możliwe wyprodukowanie dokładnej kopii leku biologicznego, zarówno z uwagi na wielkość i złożoną strukturę cząsteczki, jak i skomplikowany proces wytwarzania [7]. Każda, nawet najmniejsza zmiana warunków produkcji na jakimkolwiek etapie może się przyczynić do zmiany jakości, czystości, charakterystyki biologicznej, a tym samym wpłynąć na aktywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku, co sprawia, że istnieją różnice nawet między seriami leków biologicznych tego samego producenta. Ponadto producenci leków bionastępczych nie mają dostępu do metodyki wytwarzania leków innowacyjnych. Wszystko to wpływa na brak możliwości precyzyjnego odtworzenia leku biologicznego. Poza tym pomimo istotnego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w technikach analitycznych, nie opracowano dotąd metody, dzięki której możliwe byłoby ustalenie biologicznej równoważności leków biotechnologicznych. Jest zatem oczywiste, że leki bionastępcze nie mogą być wprowadzane na rynek jak klasyczne generyki.

Przepisy ustalone przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency* – EMA) są znacznie bardziej rygorystyczne niż w przypadku konwencjonalnych generyków lub w przypadku zmiany procesu produkcji przez producenta leku oryginalnego. Ich rejestracja opiera się na wykazaniu podobieństwa do oryginału zapewniającego taką samą jakość, bezpieczeństwo i skuteczność jak lek referencyjny [8–10], a najbardziej wiarygodnym narzędziem do wykazania tego podobieństwa pozostają kontrolowane badania kliniczne [10]. Oprócz badań porównawczych, producent leku bionastępczego musi przedstawić dane świadczące, że preparat spełnia rygorystyczne normy kontroli jakości stosowane dla wszystkich biofarmaceutyków. Leki bionastępcze, podobnie jak wszystkie inne produkty medyczne, po uzyskaniu rejestracji podlegają stałemu monitorowaniu w celu zapewnienia ich bezpieczeństwa. Serie leków biologicznych zarówno oryginalnych, jak i bionastępczych, które nie spełniają wymogów, muszą być zniszczone.

### Zasady prawne dotyczące rejestracji i stosowania leków bionastępczych na przykładzie G-CSF

Wraz z pojawieniem się na rynku leków bionastępczych, niezbędne stało się opracowanie rozporządzeń regulujących zasady zarówno ich rejestracji, wprowadzania na rynek, jak i stosowania. Pierwsze regulacje prawne umożliwiające rejestrację leków bionastępczych zostały zatwierdzone w Unii Europejskiej w 2004 r., a już w 2006 r. EMA pozwoliła na dopuszczenie do obrotu i stosowania w krajach Unii Europejskiej pierwszego produktu bionastępczego – Omnitrope (somatotropina). Do dnia dzisiejszego zarejestrowano 14 leków bionastępczych wyprodukowanych na bazie 4 preparatów (somatotropina, erytropoetyny:  $\alpha$  i  $\zeta$ , filgrastym), a cztery wnioski zostały odrzucone lub zawieszono. Wymogi rejestracyjne dla leków bionastępczych są zdecydowanie większe niż dla leków generycznych, lecz mniejsze w porównaniu z innowacyjnymi lekami biologicznymi. Warunkiem podstawowym jest, aby lek referencyjny był zarejestrowany w Unii

Europejskiej. Postać, dawka i droga podawania leku bionastępczego muszą być takie same jak leku referencyjnego. Odpowiednie wytyczne EMA składają się z dwóch części. Pierwszą stanowią ogólne, nadrzędne zalecenia dotyczące porównawczej oceny jakości leków, badań przedklinicznych i klinicznych [10] oraz oceny immunogenności [11]. Drugą część stanowią zalecenia swoiste dla danego produktu, inne dla erytropoetyny, interferonu, G-CSF czy przeciwciał monoklonalnych [12–14]. Aby lek mógł być zarejestrowany wg skróconej procedury, niezbędne jest wykazanie podobieństwa struktury pierwszo- i drugorzędowej oraz właściwości biologicznych do leku referencyjnego. Integralną część wniosku rejestracyjnego stanowi plan nadzoru postmarketingowego – działań umożliwiających stwierdzenie wystąpienia ewentualnych rzadkich działań niepożądanych, w tym immunogenności i potencjalnego braku działania leku [10]. Stopniowo przepisy regulujące zasady rejestracji leków bionastępczych wprowadzane są w kolejnych obszarach (częściach) świata. W 2006 r. Australia zaadaptowała wytyczne EMA dotyczące rejestracji leków bionastępczych [15]. W 2010 r. Kanada wprowadziła rozporządzenia dotyczące rejestracji leków biopodobnych w dużej mierze oparte na wytycznych EMA [16]. W 2010 r. Komitet Ekspertów WHO ds. Standaryzacji Leków Biologicznych opublikował zalecenia dotyczące leków bionastępczych [17] w celu zapewnienia ich globalnej jakości i bezpieczeństwa, zwłaszcza w krajach Azji i Ameryki Południowej o mniej restrykcyjnych przepisach regulacyjnych niż kraje Unii Europejskiej. Według tych zaleceń, nazwa „lek bionastępczy” lub „biopodobny” odnosi się wyłącznie do biofarmaceutyków wprowadzonych na rynek na podstawie przeprowadzonych określonych badań porównawczych z produktem oryginalnym, dotyczących właściwości biologicznych i klinicznych, a także potencjału immunogennego (wytyczne WHO). Leki niespełniające tych wymagań określane są jako „nieinnowacyjne produkty biologiczne” [17].

Spośród dotychczas zarejestrowanych preparatów leków bionastępczych największe znaczenie w onkologii mają G-CSF. W krajach Unii Europejskiej zarejestrowane są obecnie trzy cząsteczki bionastępcze do produktu referencyjnego filgrastymu: XM02 [18–21], EP2006 [22, 23] i PLD108 [24]. Na rynkach europejskich dostępnych jest 7 preparatów zawierających te cząsteczki, spośród których w Polsce dostępne są 3: TevaGrastim firmy TEVA (XM02), Zarzio firmy Sandoz (EP2006) oraz wprowadzony ostatnio, kilka miesięcy temu Nivestim formy Hospira (PLD108). Bionastępcze G-CSF zostały zatwierdzone do stosowania w takich samych wskazaniach jak lek referencyjny – preparat filgrastymu (Neupogen firmy Amgen), na podstawie wykazania w badaniach porównawczych takiej samej jakości, skuteczności i bezpieczeństwa w zapobieganiu ciężkiej neutropenii i gorączce neutropenicznej u chorych na nowotwory leczonych chemioterapią [24–29]. W tabeli 1. przedstawiono badania kliniczne przeprowadzone, zgodnie z wytycznymi EMA, w celu wykazania równoważności cząsteczki XM02 i preparatu referencyjnego Neupogen, dotyczące farmakologii klinicznej (2 badania fazy I) oraz bezpieczeństwa i skuteczności (3 badania fazy III) [18]. W badaniach fazy III preparat XM02 był równie bezpieczny oraz równie skuteczny jak Neupogen w skróceniu czasu trwania ciężkiej neutropenii oraz w zmniejszeniu

**Tabela 1.** Badania kliniczne przeprowadzone, zgodnie z wytycznymi EMA, w celu wykazania równoważności cząsteczki XM02 i preparatu referencyjnego Neupogen, dotyczące farmakologii klinicznej (2 badania fazy I) oraz bezpieczeństwa i skuteczności (3 badania fazy III) [18]

Typ badania	Kod badania	Cel badania	Osoby uczestniczące w badaniu	Projekt badania	Produkt badany: dawka, schemat, droga podawania	Liczebność grup badanych	Czas leczenia
PK (PK/PD)	XM02-01-IT	porównanie parametrów: PK i PD	zdrowi ochotnicy	skrzyżowane 2-ramienne 2-etapowe	T: XM02 vs R: Neupogen pojedyncza dawka: A: 5 µg/kg sc B: 10 µg/kg sc	56 (2 × 28)	pojedyncza dawka
BE (PK/PD)	XM02-05-DE	wykazanie równoważności parametrów PK i PD	zdrowi ochotnicy	skrzyżowane 4 grupy 2-etapowe	XM02 vs Neupogen pojedyncza dawka 1: 5 µg/kg sc 2: 10 µg/kg sc 3: 5 µg/kg sc 4: 10 µg/kg sc	144 (4 × 36)	pojedyncza dawka
skuteczność	XM02-02-INT	wykazanie równoważności: – skuteczności (DSN) – bezpieczeństwa – PK (podgrupy)	chorzy na raka piersi leczone chemioterapią (CTX)	z randomizacją z placebo i aktywną kontrolą	XM02 vs Neupogen vs Placebo (1 cykl CTX, następnie XM02 5 µg/kg sc	140 136 72	w cyklu CTX: 5–14 dni (do ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ ); do 4 cykli
bezpieczeństwo	XM02-03-INT	ocena: – bezpieczeństwa – skuteczności (DSN) – PK (podgrupy)	chorzy na raka płuc leczeni chemioterapią (zawierającą związek platyny)	z randomizacją z aktywną kontrolą	XM02 vs Neupogen (1 cykl CTX, następnie XM02: 5 µg/kg sc	158 79	w cyklu CTX: 5–14 dni (do ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ ); do 6 cykli
bezpieczeństwo	XM02-04-INT	ocena: – bezpieczeństwa – skuteczności (DSN) – PK (podgrupy)	chorzy na NHL leczeni chemioterapią (CHOP)	z randomizacją z aktywną kontrolą	XM02 vs Neupogen (1 cykl CTX, następnie XM02: 5 µg/kg sc	63 29	w cyklu CTX: 5–14 dni (do ANC $\geq 10 \times 10^9/l$ ); do 6 cykli

PK – farmakokinetyka, PD – farmakodynamika, BE – biorównoważność, DSN – liczba dni z ciężką neutropenią, CTX – chemioterapia, NHL – chłoniaki niehodgkinowskie, CHOP – cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizon

liczby epizodów neutropenii z gorączką [25–28]. Profil działań niepożądanych był podobny w grupie chorych leczonych XM02 oraz leczonych Neupogenem. Nie obserwowano znaczących zmian w wynikach badań laboratoryjnych ani w badaniu fizykalnym oraz funkcji życiowych podczas trwania badania w żadnej z grup [25–28].

Badania kliniczne dotyczyły tylko jednego wskazania, pozostałe zaś, czyli: stosowanie w celu przyspieszenia odnowy układu krwiotwórczego u chorych po transplantacji, w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych (ze szpiku do krwi obwodowej) u chorych na nowotwory i zdrowych dawców komórek krwiotwórczych oraz u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią (wrodzoną, idiopatyczną, cykliczną) i z przewlekłą neutropenią związaną z zakażeniem HIV – to wskazania przeniesione z leku oryginalnego. Jest to tzw. ekstrapolacja wskazań, która umożliwia zatwierdzenie leku bionastępczego we wskazaniach, które nie były oceniane w badaniach klinicznych [30]. Jest ona dopuszczalna jedynie wówczas, gdy mechanizm działania leku oryginalnego i bionastępczego w określonych wskazaniach jest taki sam. W przypadku bionastępczych preparatów G-CSF, najczęściej zastrzeżeń budziło ich stosowanie w onkologii pediatrycznej oraz u zdrowych dawców komórek krwiotwórczych, którzy nie odnoszą korzyści terapeutycznej ze stosowania G-CSF [31]. W ostatnim czasie ukazały się publikacje i doniesienia zjazdowe, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo bionastępczych preparatów G-CSF stosowanych w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych, również u zdrowych dawców [32–35]. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących liczby uzyskanych komórek CD34+, liczby leukaferez oraz iniekcji biopodobnego G-CSF w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, w której mobilizację prowadzono przy użyciu oryginalnego preparatu G-CSF [32]. Z całą pewnością niezbędną jest jednak dalsza długotrwała obserwacja działań niepożądanych, w tym immunogenności oraz wpływu na funkcję krwinek białych i granulopoezę, a także jakości uzyskanych komórek krwiotwórczych [36]. Innym często poruszonym zagadnieniem jest obawa o większą immunogenność leków bionastępczych w stosunku do oryginalnych. Immunogenność nie wiąże się jedynie z lekami bionastępczymi, lecz stanowi podstawowy problem związany z bezpieczeństwem stosowania wszystkich leków biologicznych [37]. Indukcja odpowiedzi immunologicznej jest bowiem typowa dla leków biologicznych i zazwyczaj nie ma ona istotnych klinicznie konsekwencji. Jednak w niektórych przypadkach jej następstwa mogą być bardzo poważne. Przeciwciała neutralizujące skierowane przeciw cząsteczce leku mogą wpływać na brak jego skuteczności, a skierowane przeciw cząsteczkom endogennym powodować ich niszczenie [38]. Indukcja powstawania przeciwciał przeciw cząsteczkom endogennym jest bardzo poważnym powikłaniem, a najczęściej cytowanym przykładem jest wystąpienie czystej aplazji czerwonych w chorych z niewydolnością nerek leczonych preparatem rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny w latach 1998–2003, u których wystąpiły przeciwciała neutralizujące zarówno rekombinowaną, jak endogenną erytropoetynę. Przyczyną była zmiana substancji stabilizującej preparat epoetyny  $\beta$  [38–41]. Do czynników wpływających na zwiększenie właściwości immunogennych leku należą

m.in.: zanieczyszczenia, modyfikacje strukturalne i warunki przechowywania. Dlatego procedury kontroli jakości mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia odpowiedniej jakości i bezpieczeństwa leczenia [42]. Ocena immunogenności jest niezbędna w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych i porejestracyjnych programach farmakoczuźności. Rekombinowane preparaty G-CSF cechują się stosunkowo małą immunogennością. Nie stwierdzono powstawania przeciwciał przeciw G-CSF ani w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych w badaniu Aapro i wsp. dotyczącym porównania kosztów leczenia oryginalnych i bionastępczych G-CSF [43]. Oficjalne dokumenty rejestracji udostępnione przez EMA mówią, że ilość zanieczyszczeń w bionastępczych preparatach erytropoetyny i filgrastymu jest mniejsza niż w oryginalnych preparatach referencyjnych [44].

Stwierdzenie ewentualnych rzadkich działań niepożądanych możliwe jest jedynie w ramach długotrwałej obserwacji w praktyce klinicznej przez czas znacznie dłuższy niż wymagany przy rejestracji, realizowanej w ramach badań czwartej fazy. Badania te są szczególnie istotne w przypadku leków, których rejestracja przebiega w sposób skrócony. Od 2010 r. na świecie, w tym również w Polsce, prowadzone jest obserwacyjne badanie czwartej fazy MONITOR-GCSF [45]. Jest to międzynarodowe, prospektywne, obserwacyjne, farmako-epidemiologiczne badanie, którego celem jest ocena wyników stosowania i czynników wpływających na te wyniki u chorych na nowotwory otrzymujących bionastępczy preparat G-CSF w profilaktyce gorączki neutropenicznej. W badaniu uczestniczy 75 europejskich ośrodków. Planowana jest rekrutacja co najmniej 1000 chorych leczonych chemioterapią z powodu raka piersi, raka pęcherza moczowego, raka płuca, raka gruczołu krokowego, raka jajnika, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B, szpiczaka plazmacytowego [45]. W dotychczasowej praktyce klinicznej brak jest jakichkolwiek zastrzeżeń dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bionastępczych preparatów G-CSF.

Z obserwacją w kierunku działań niepożądanych nieodłącznie wiąże się problem wymienności i substytucji. Automatyczna substytucja, czyli zamiana jednego leku na drugi przez farmaceutę, bez wiedzy lekarza, utrudnia bowiem ustalenie rodzaju preparatu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. W Unii Europejskiej automatyczna substytucja nie jest zalecana, ale zasady prawne regulujące tę kwestię ustalone są na szczeblu lokalnym. Odpowiednie przepisy regulujące obowiązują zaledwie w kilku krajach, takich jak: Francja, Niemcy, Grecja, Hiszpania, Słowenia, Włochy, Szwecja. W Polsce brak jest jakichkolwiek regulacji

Pojawienie się na rynku bionastępczych preparatów G-CSF zostało uwzględnione w najnowszej, opublikowanej w 2010 r., aktualizacji wytycznych EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) dotyczących stosowania G-CSF w celu zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej indukowanej chemioterapią u dorosłych chorych na nowotwory limfoproliferacyjne i guzy lite [46]. Autorzy zalecają stosowanie leków bionastępczych do filgrastymu jako jedną z opcji zapobiegania gorączce neutropenicznej i jej powikłaniom (stopień rekomendacji A). Jednak z uwagi na różnice w złożonym procesie wytwarzania oraz fakt, że lek bionastępczy nie jest generykiem, zmia-

nę leczenia z oryginalnego G-CSF na lek bionastępczy należy uważać za zmianę postępowania terapeutycznego, przy czym zmiany w leczeniu nie powinny być wprowadzane bez wiedzy lekarza i pacjenta. Należy pamiętać, że identyfikacja preparatu G-CSF możliwa jest obecnie jedynie na podstawie nazwy handlowej i serii. Nazwy międzynarodowe, tzw. INN (*international non propriety names*), leków bionastępczych są bowiem takie same jak preparatu referencyjnego (rekomendacja WHO 2006 r.) [47]. Kwestia jednakowej nomenklatury leków oryginalnych i bionastępczych pozostaje nadal kontrowersyjna. Jej zwolennicy uważają, że pozwala uniknąć niepotrzebnego zamieszania i stanowi ułatwienie dla lekarzy, przeciwnicy, że może istotnie utrudnić ustalenie pochodzenia leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Kolejnym dyskusyjnym zagadnieniem są dane umieszczone w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce leku. Obecnie są one w znacznej mierze adaptowane z leku innowacyjnego (badania porównawcze leku bionastępczego są jedynie wspomniane bez podania konkretnych danych, brak jest informacji, że inne, oprócz profilaktyki gorączki neutropenicznej, wskazania są ekstrapolowane [48–54]. Podobnie jak kwestia nomenklatury, również to zagadnienie budzi wiele kontrowersji.

## Podsumowanie

Wygaśnięcie ochrony patentowej pierwszych leków biologicznych przyczyniło się do pojawienia się na rynku farmaceutycznym nowej grupy preparatów odtwórczych, tzw. leków bionastępczych. Celem ich wprowadzenia na rynek jest nadzieja na redukcję kosztów, choć wiadomo, że nie będzie ona tak duża jak w przypadku leków generycznych. W związku ze złożonym i znacznie droższym procesem wytwarzania leków biologicznych oraz koniecznością przeprowadzenia procedur rejestracyjnych zmniejszenie kosztów leków bionastępczych w stosunku do innowacyjnych wynosi ok. 10–30% [55, 56]. Biorąc jednak pod uwagę ich wysoką cenę oraz coraz szersze stosowanie, są to kwoty istotne. Oszczędności związane ze stosowaniem leków bionastępczych wyniosły w Europie w 2009 r. 1,4 biliona euro [57]. Ocenia się, że w przypadku 20% redukcji kosztów leków bionastępczych w porównaniu z oryginalnymi oszczędności wynosić będą ok. 1,6 biliona euro rocznie [58]. Przewiduje się, że wraz z wygaśnięciem ochrony patentowej kolejnych biofarmaceutyków liczba leków bionastępczych będzie się zwiększać. Wymaga to od władz regulacyjnych na całym świecie opracowania odpowiednich zarządzeń dotyczących rejestracji, wprowadzania na rynek i stosowania leków bionastępczych, zwłaszcza że część obowiązujących przepisów budzi kontrowersje, a wiele kwestii pozostaje nadal nierozwiązanych. Wobec coraz większej liczby leków bionastępczych na rynku nie mniej istotna jest potrzeba wiedzy na ich temat wśród lekarzy, farmaceutów i osób odpowiedzialnych za refundację kosztów leczenia.

*Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

1. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, et al. Biosimilars, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contrib Nephrol* 2005; 149: 287-94.
2. Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology* (Carlton) 2006; 11: 341-6.
3. Schellekens H. Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 4: iv31-6.
4. Buehler GJ, Conner D. The FDA Process for Approving Generic Drugs. FDA Office of Generic Drugs. <http://www.connective.com/events/genericdrugs/2006>
5. de Joncheere K, Rietveld AH, Huttin C. Experiences with generics. *Int J Risk Safety Med* 2002; 15: 101-19.
6. King DR, Kanavos P. Encouraging the use of generic medicines: implications for transition economies. *Croat Med J* 2002; 43: 462-9.
7. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: c1-7.
8. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency London, UK, 2005: Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.
9. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMEA CHMP BWP 49348 2005). Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>.
10. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA CHMP BMWP 42832 2005). Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>.
11. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London, UK: European Medicines Agency, 2007: Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf>.
12. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (EMEA CHMP BMWP 94526 2005). Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>.
13. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMEA CHMP BMWP 31329 2005). Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>.
14. European Medicines Agency. European Medicines Agency – Overview Website of Current Legislation on Biosimilars. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?uurl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?uurl=pages/regulation/general/general_content_000408.p&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jenabled=true).
15. Australian Government Department of Health and Ageing and Therapeutic Goods Administration (TGA). European Union guidelines adopted in Australia – Similar Biological Medicinal Products. Available from: [http://www.tga.gov.au/docs/html/euguide/euad\\_nonc.htm#non-clinicalsimilar](http://www.tga.gov.au/docs/html/euguide/euad_nonc.htm#non-clinicalsimilar).
16. Health Canada. Guidance for Sponsors: Information and submission requirements for subsequent entry biologics (SEBs). Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/application/guides/seb-pbu/seb-pbu\\_2010-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/application/guides/seb-pbu/seb-pbu_2010-eng.php).
17. WHO. Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Available from: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf).
18. European Medicines Agency. Assessment Report for Tevagrastim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMEA H C 827). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000827/WC500036667.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000827/WC500036667.pdf).

19. European Medicines Agency. Assessment Report for Ratiograstim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA H C 825). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000825/WC500047793.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000825/WC500047793.pdf).
20. European Medicines Agency. Assessment Report for Filgrastim ratiopharm. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA H C 824). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000824/WC500022727.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000824/WC500022727.pdf).
21. European Medicines Agency. Assessment Report for Biograstim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA H C 826). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000826/WC500053904.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000826/WC500053904.pdf).
22. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Zarzio. International Nonproprietary Name: filgrastim (EMA H C 000917). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000917/WC500046528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000917/WC500046528.pdf).
23. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Filgrastim Hexal. International Nonproprietary Name: filgrastim (EMA H C 918). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000918/WC500022471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000918/WC500022471.pdf).
24. European Medicines Agency. Assessment Report for Nivestim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA H C 001142). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001142/WC500093664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf).
25. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8: 332.
26. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, Lubenau H, del Giglio A. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 374-9.
27. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, Ganea-Motan E, Lubenau H, Del Giglio A. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 736-40.
28. Engert A, del Giglio A, Bias P, Lubenau H, Gatzemeier U, Heigener D. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009; 32: 599-604.
29. Gascon P, Fuhr U, Sörgel F, Kinzig-Schippers M, Makhson A, Balsler S, Einmahl S, Muenzberg M. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010; 21: 1419-29.
30. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411-9.
31. Sheridan B, Fox A. Feature on biopharmaceuticals: Views from the pharmaceutical industry – significant questions relating to efficacy and immunogenicity will remain at approval. *Eur J Hosp Pharm Pract* 2007; 13: 70-3.
32. Lefrère F, Brignier AC, Elie C, et al. First experience of autologous peripheral blood stem cell mobilization with biosimilar granulocyte colony-stimulating factor. *Adv Ther* 2011; 28: 304-10.
33. Andreola G, Babic A, Rabascio C, Negri M, Martinelli G, Laszlo D. Plexixafor and Filgrastim XM02 (Tevagastim) as a first line peripheral blood stem cell mobilisation strategy in patients with multiple myeloma and lymphoma candidate to autologous bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2012; 88: 154-8.
34. Schmitt M, Lena D, Schneider C, et al. Use of the G-CSF Biosimilar Ratiograstim® to Mobilize Peripheral Stem Cells in Healthy Donors for allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 1928.
35. Kotwica K, Cioch MB, Wach M, et al. Use of Biosimilar G-CSF is effective after autologous bone marrow transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 5321.
36. Mellstedt H. Implications of the development of biosimilars for cancer treatment. *Future Oncol* 2010; 6: 1065-7.
37. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 Suppl 5: v9-12.
38. Schellekens H, Jiskoot W. Erythropoietin-Associated PRCA: Still an Unsolved Mystery. *J Immunotoxicol* 2006; 3: 123-30.
39. Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJ, Jiskoot W. Micelle-associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity? *Pharm Res* 2003; 20: 1903-7.
40. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-8.
41. Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Eckardt KU, Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 3: iii33-iii40.
42. Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: opportunity or cause for concern? *J Pharm Pharm Sci* 2007; 10: 405-10.
43. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2012; 18: 171-9.
44. Schellekens H, Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 28-31.
45. Gascón P, Aapro M, Ludwig H, et al. Background and methodology of MONITOR-GCSF, a pharmaco-epidemiological study of the multi-level determinants, predictors, and clinical outcomes of febrile neutropenia prophylaxis with biosimilar granulocyte-colony stimulating factor filgrastim. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77: 184-97.
46. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32.
47. WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products. INN Working Document 07.211. Geneva, 4-5 September 2006. Available from: [http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN\\_Report.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_Report.pdf).
48. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Ratiograstim. 06 10 2009 Ratiograstim-H-C-825-IA-05. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000825/WC500047790.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000825/WC500047790.pdf).
49. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Tevagrastim. Tevagrastim-H-C-827-II-04. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000827/WC500036664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000827/WC500036664.pdf).
50. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Filgrastim Hexal. 21 10 2009 Filgrastim Hexal-H-C-918-II-02. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000918/WC500022468.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000918/WC500022468.pdf).
51. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Filgrastim ratiopharm. 15 09 2008 Filgrastim ratiopharm-H-C-824-00-00. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000824/WC500022728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000824/WC500022728.pdf).
52. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Biograstim. 06 10 2009 Biograstim-H-C-826-IA-03. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000826/WC500053901.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000826/WC500053901.pdf).
53. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Zarzio. Zarzio-H-C-917-II-02. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000917/WC500046525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000917/WC500046525.pdf).
54. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Nivestim. Nivestim EMEA H C 001142. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001142/WC500093661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001142/WC500093661.pdf).
55. Zuniga L, Calvo B. Biosimilars – the way forward. *Hosp Pharm Europe* 2010; 50: 33-4.
56. Mellstedt H. The future of biosimilars. *Hosp Pharm Europe* 2010; 49: 33-4.

57. European Generic Medicines Association. Vision 2015. The EGA's Thoughts on How to Improve the Legal and Regulatory Framework for Generic and Biosimilar Medicines. 2010. Available from: [http://www.ega-generics.com/doc/EGA\\_Vision\\_2015.pdf](http://www.ega-generics.com/doc/EGA_Vision_2015.pdf). Accessed December 6, 2010.
58. Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. Clinicoecon Outcomes Res 2011; 3: 29-36.

#### **Adres do korespondencji**

Prof. **Iwona Hus**

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Staszica 11

20-081 Lublin

e-mail: [iwonach.hus@gmail.com](mailto:iwonach.hus@gmail.com)

**Praca wptynęła:** 17.10.2012

**Zaakceptowano do druku:** 11.12.2012