

Włodzimierz Bialik

Zakład Farmakoeconomiki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Oryginalne i odtwórcze leki biotechnologiczne — niektóre problemy związane z ich rejestracją i stosowaniem na przykładzie granulocytarnych czynników wzrostu (G-CSF)

Biotechnological original drugs and biosimilars — some problems with their registration and administration on example of granulocyte colony stimulating factors (G-CSF)

Adres do korespondencji:

Dr hab. farm. Włodzimierz Bialik
Zakład Farmakoeconomiki Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego
ul. Ostrogórska 30, 41–200 Sosnowiec
e-mail: wbialik@o2.pl

STRESZCZENIE

W ostatnich latach zaczęły się pojawiać na rynku formy odtwórcze oryginalnych leków biotechnologicznych (tzw. leki biopodobne). Nie są one lekami generycznymi, co ma istotny wpływ na sposób ich rejestracji. Nowe leki biotechnologiczne i biopodobne są rejestrowane w tak zwanej procedurze centralnej. Zasadniczo procedura ta nie nakłada wymogów na przeprowadzenie porównawczych badań klinicznych we wszystkich wskazaniach (możliwa jest ekstrapolacja), co może niekiedy budzić wątpliwości. Większość krajów unijnych przyjęła specjalne regulacje prawne, aby zapobiec automatycznej substytucji oryginalnych leków biotechnologicznych przez formy biopodobne. Niektóre istotne kwestie, takie jak monitorowanie działań niepożądanych i nazewnictwo, zostały również krótko przedyskutowane.

Słowa kluczowe: leki biopodobne, leki generyczne, bezpieczeństwo, badania porównawcze

ABSTRACT

Recently, there have been appearing follow on forms to original biotechnological drugs (so-called biosimilars). Those drugs are not generics which significantly influences the way they are registered — only centralized procedure is applicable. Generally, the procedure does not require to carry on comparative clinical trials in all indications (extrapolation is possible) which may be doubtful in some cases. Majority of UE countries accepted special law regulations to prevent automatic substitution of original drugs by biosimilars. Some other important issues such as pharmacovigilance and naming were also briefly discussed.

Key words: biosimilars, generics, safety, comparative trials

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 3: 132–137

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 3, 132–137
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Leki biotechnologiczne nie stanowią odrębnej grupy pod względem farmakologicznym, a powodem dla którego traktuje się je łącznie, jest sposób ich wytwarzania polegający na wykorzystaniu metod inżynierii genetycznej, gdzie funkcję reaktora produkcyjnego pełnią genetycznie zmodyfikowane komórki. Modyfikacja ta polega na wprowadzeniu ludzkiego genu kodującego białko, które reguluje funkcje ludzkiego organizmu, do komórek bakterii, grzybów, roślin czy ssaków. W efekcie komórki te zaczynają produkować owe białko, które następnie wykorzystuje się jako lek. Mogą to być hormony, przeciwciała, a także szczepionki czy środki diagnostyczne.

Proces wytwarzania biofarmaceutyków jest nieporównywalnie bardziej złożony niż małącząsteczkowych farmaceutyków [1]. Masy cząsteczkowe tych ostatnich zawierają się bowiem zazwyczaj pomiędzy 100–1000 Da, podczas gdy biofarmaceutyków pomiędzy 18 000–145 000 Da, ich struktura chemiczna jest nieporównywalnie bardziej skomplikowana [2], a dodatkowo zazwyczaj nie jest to pojedyncza substancja, a mieszanina białkowych izoform. Rozmiar cząsteczki i złożoność budowy leku biotechnologicznego oraz jego produkcja wewnątrz żywych komórek powoduje, że finalny produkt jest niezwykle wrażliwy na wszelkie, nawet bardzo drobne zmiany warunków produkcji na wszystkich jej etapach. Zmiany te mogą wystąpić już na etapie konstruowania systemu ekspresyjnego, warunków hodowli (temperatura, pH, skład), metod oczyszczania, nadawania postaci farmaceutycznej, warunków przechowywania, a nawet rodzaju opakowania. Od tego zależy jakość, czystość, charakterystyka biologiczna i kliniczna aktywność finalnego produktu [1, 3–6]. Zatem w porównaniu z producentem leku małącząsteczkowego producent leku biotechnologicznego musi monitorować znacznie więcej parametrów procesu wytwórczego (> 250 vs. < 10), potrzebuje również znacznie więcej danych wejściowych ($> 60\,000$ vs. < 400). Szczególnie istotny jest fakt, że dla jakościowej charakterystyki leku niskocząsteczkowego przeprowadza się zazwyczaj nie więcej niż 100 testów, dla biofarmaceutyków potrzeba ich nawet ponad 2000 [7]. Należy sobie jednak zdawać sprawę z ograniczeń stosowanych metod analitycznych [2, 8]. Są one bowiem mniej czułe i precyzyjne niż te stosowane dla leków małącząsteczkowych — np. istotne dla aktywności biologicznej niewielkie różnice konformacyjne mogą być bardzo trudne do wychwycenia nawet przez najnowocześniejsze metody analityczne. Omówienie tych technik w zastosowaniu do granulocytarnych czynników wzrostu przedstawiono ostatnio w dwóch interesujących pracach oryginalnych [9, 10]. Istnieje również potrzeba standaryzacji metod, aby zapewnić

porównywalność wyników uzyskiwanych przez różne laboratoria. Należy dodać, że dotychczas nie opracowano technik analitycznych dla ustalenia biologicznej równoważności leków biotechnologicznych [7].

Złożoność leków biologicznych powoduje, iż trudno nawet uniknąć różnic pomiędzy produktem pochodzącym z różnych serii produkcyjnych u tego samego producenta, a tym bardziej pomiędzy produktami różnych producentów [1], a ponadto trudno jest ustalić ich terapeutyczną równoważność bez przeprowadzenia badań klinicznych [2–4].

W ostatnich latach w związku z wygasaniem patentów na oryginalne produkty biotechnologiczne zaczęły się pojawiać na rynku ich formy odtwórcze (nazywane krótko lekami biopodobnymi lub biosimilarami). Piśmiennictwo medyczne określa je również jako [11]:

- „alternatywne wersje produktów biologicznych”;
- „nowe środki biofarmaceutyczne, które są podobne, ale nie identyczne z referencyjnymi produktami biofarmaceutycznymi”;
- „unikatowe związki, które nie są generycznymi wersjami innowacyjnych biofarmaceutyków”;
- „nowe nie innowacyjne produkty o ograniczonej klinicznej charakterystyce w momencie rejestracji”.

Problematykę związaną z substytucją leków oryginalnych przez ich formy odtwórcze szeroko omówiono w innej pracy [12].

Sprawą niezmiernie istotną jest to, iż leków tych zgodnie z unijną dyrektywą — 2001/83 i zaleceniami Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA — a obecnie EMA) — CHMP/437/04 nie można traktować tak jak leków generycznych, co ma istotny wpływ na sposób ich rejestracji. Zasadniczo w przypadku tych ostatnich wystarcza więc identyczność substancji aktywnej i postaci farmaceutycznej oraz wykazanie biorównoważności (to znaczy porównywalnej farmakokinetyki ocenionej w małej grupie ochotników). W przypadku leków biopodobnych jest wysoce nieprawdopodobne, aby substancja aktywna była identyczna i jak wspomniano poprzednio, nie są obecnie dostępne testy mogące wykazać równoważność biofarmaceutyczną. Ilość danych niezbędnych dla rejestracji leku biopodobnego jest większa niż typowego generyka, lecz znacząco mniejsza niż w przypadku oryginalnego leku biotechnologicznego. Do 1995 r. obowiązywały w Unii trzy procedury rejestrowania leków (małącząsteczkowych i generycznych) [13]:

- procedura narodowa stosowana w przypadku leków rejestrowanych w poszczególnych krajach — tutaj można było zaobserwować największe zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi krajami;
- procedura wzajemnego uznania (MRP, *mutual recognition procedure*) dla leków już zarejestrowanych w jednym z krajów Unii (tzw. *Reference Member State*);

— procedura zdecentralizowana (DCP, *decentralised procedure*) stosowana w przypadku równoległej rejestracji w kilku krajach leku jeszcze w Unii Europejskiej niezarejestrowanego. Nowe leki biotechnologiczne, w tym biopodobne, są od 1995 r. rejestrowane w tzw. procedurze scentralizowanej (CP, *centralised procedure*) prowadzonej przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) z siedzibą w Londynie. Jej decyzje są wiążące dla każdego kraju członkowskiego Unii Europejskiej. Rejestracja w Wielkiej Brytanii oznacza więc ich dopuszczenie do obrotu w Polsce. Procedura ta była stopniowo rozszerzana na inne grupy leków (np. nowe aktywne substancje w terapii AIDS, raka, zaburzeń neurodegradacyjnych, cukrzyca). Istnieje także możliwość jej zastosowania dla każdego innowacyjnego produktu (np. z nową substancją aktywną). Można przypuszczać, że stanie się wkrótce procedurą dominującą, a może i jedyną pozwalającą rejestrować leki na rynku unijnym ze względu na zapewnienie możliwie najlepszej oceny, bezpieczeństwa i skuteczności dzięki zatrudnieniu wysokiej klasy ekspertów unijnych. W ubiegłym roku ukazały się dwie prace przeglądowe dotyczące tej problematyki [14, 15].

W przypadku leków biopodobnych zalecenia EMA dotyczą zagadnień związanych z ich wytwarzaniem, analizą właściwości fizykochemicznych i biologicznych, a szczególnie z określeniem podobieństwa do referencyjnego produktu oryginalnego wraz z wymaganiami dotyczącymi niezbędnych badań klinicznych. W porównaniu z wymaganiami rejestracyjnymi leku

generycznego produkt biopodobny wymaga dodatkowych badań toksykologicznych i innych nieklinicznych i klinicznych. Głównym celem jest wykazanie, że biosimilar jest podobny do oryginału w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Szczególnie istotną kwestią jest postmarketingowy nadzór nad biosimilem. Wytyczne EMA wymagają, aby już w dokumentacji przedstawionej do rejestracji znalazł się plan działań tzw. „farmakoczuźności” (*pharmacovigilance*) w zakresie immunogenności i potencjalnie możliwych rzadkich działań niepożądanych. Termin „farmakoczuźność” oznacza wykrywanie, ocenę, zrozumienie i zapobieganie działaniom niepożądanym już po wprowadzeniu leku na rynek [7].

Procedura scentralizowana oprócz części ogólnej koncentruje się na bardzo specyficznych wymaganiach dotyczących konkretnych grup leków (insulina, erytropoetyna, granulocytarny czynnik wzrostu, hormon wzrostu, interferon) i w istocie to ją najbardziej różni od procedury rejestracyjnej dla leków generycznych. Przykładowe szczegółowe wymagania dotyczące granulocytarnych czynników wzrostu (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) zamieszczono w tabeli 1.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 1 badania skuteczności powinny zasadniczo być badaniami porównawczymi — co najmniej w przypadku neutropenii indukowanej chemioterapią (CIN, *chemotherapy-induced neutropenia*), ponieważ wykazanie równoważności w tym wskazaniu pozwala na ekstrapolację do innych wskazań (pod warunkiem, że mechanizm działania jest taki sam). Tak też stało się w przypadku rejestracji biopodobnych filgrastymów (tab. 2) kodowanych symbo-

Tabela 1. Zestawienie szczegółowych wymagań dla granulocytarnych czynników wzrostu (G-CSF) — opracowano na podstawie [11]

Table 1. Summary of specific requirements for granulocyte colony stimulating factors (G-CSF) — prepared using data from [11]

Rodzaj badań	Wymagania dla G-CSF
Badania przedkliniczne	Porównawcze badania niekliniczne 28-dniowe badania toksykologiczne
Badania PK i PD na ludziach	Pojedyncza dawka s.c. i i.v. u zdrowych ochotników ANC i CD34 ⁺ u zdrowych ochotników
Badania skuteczności	Dwuramienne (vs. produkt referencyjny) lub Trójramienne (vs. produkt referencyjny + placebo) badanie równoważności w CIN lub Badania PD u zdrowych ochotników (jeżeli uzasadnione)
Ekstrapolacja wskazań	TAK — równoważność w CIN pozwala na ekstrapolację do innych wskazań, jeżeli mechanizm działania jest taki sam
Bezpieczeństwo	Ocena działań niepożądanych i immunogenności w badaniach CIN Sześciomiesięczna obserwacja
Zobowiązania po zatwierdzeniu	Specyficzny monitoring dla braku skuteczności w ekstrapolowanych warunkach

ANC (*absolute neutrophil count*) — absolutna liczba neutrofilii; CIN (*chemotherapy-induced neutropenia*) — neutropenia wywołana chemioterapią; i.v. (*intravenous*) — dożylny; PD (*pharmacodynamics*) — farmakodynamika; PK (*pharmacokinetics*) — farmakokinetyka; s.c. (*sub cutaneous*) — podskórny

Tabela 2. Zestawienie biopodobnych granulocytarnych czynników wzrostu (G-CSF) (filgrastymów) dopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej

Table 2. Presentation of biosimilar granulocyte colony stimulating factors (G-CSF) (filgrastims) registered in the European Union

Producent (podmiot odpowiedzialny)	Nazwa handlowa	Kod identyfikacyjny	Data dopuszczenia do obrotu w UE
Teva	Tevagrastim	XM02	15.09.2008
Ratiopharm	Ratiograstim	XM02	15.09.2008
Ratiopharm	Filgrastim Ratiopharm	XM02	15.09.2008
CT Arzneimittel	Biograstim	XM02	15.09.2008
Sandoz	Zarzio	EP2006	06.02.2009
Hexal Biotech Forschungs GmbH	Filgrastim Hexal	EP2006	06.02.2009

lem XM02, gdzie w CIN przebadano 540 ochotników (np. Tevagrastim). W przypadku preparatu kodowanego EP2006 (np. Zarzio) przeprowadzono jedynie nieporównawcze badanie (170 kobiet z rakiem piersi poddawanych chemioterapii), w którym skuteczność nie była pierwszorzędowym punktem końcowym. Fakt ten został podkreślony przez unijny zespół oceniający (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) w przygotowanym raporcie (EPAR, *European Public Assessment Report*), w którym napisano: „(...) badanie nie było porównawcze, a zatem miało ograniczoną przydatność dla oceny porównawczej produktu referencyjnego i badanego” [16]. Mimo tego produkt badany uzyskał rejestrację, ale EMA zaleciła wykonanie dodatkowych badań postmarketingowych: obserwacja u zdrowych ochotników, badanie IV fazy w ciężkiej chronicznej neutropenii (SCN, *severe congenital neutropenia*) — 12 miesięcy wraz z rozszerzoną obserwacją (5 lat), obserwacja u zdrowych dawców w kooperacji z centrami przeszczepów szpiku (5 lat) [17]. Istniały zatem wątpliwości odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu. Warto w tym miejscu dodać, że w badaniach klinicznych oryginalnego leku Neupogen wzięło udział ponad 26 000 ochotników, a do tej pory lek ten podano już setkom tysięcy pacjentów na całym świecie. Nie jest to niezwykle, ponieważ leki oryginalne są badane zarówno przed rejestracją, jak i w czasie trwania patentu na dużych grupach, natomiast bardzo istotne pod względem bezpieczeństwa leku, które w takim przypadku jest już doskonale rozpoznane — jest wysoce nieprawdopodobne, aby cokolwiek nieprzewidzianego mogło się wydarzyć. Tej pewności nie ma przy zastosowaniu leków biopodobnych.

W tabeli 2 zestawiono biopodobne filgrastymy dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Jak to wynika z danych prezentowanych w tabeli 2 istnieją jedynie dwa biopodobne filgrastymy (kodo-

wane jako XM02 i EP2006), które są jednak dostępne pod sześcioma różnymi nazwami handlowymi. Zatem dla klinicysty wybór istnieje jedynie pomiędzy dwoma identycznymi produktami różniącymi się wyłącznie nazwami handlowymi. Jest to najprawdopodobniej spowodowane względami komercyjnymi — sześć leków odtwórczych jest w stanie odebrać więcej rynku lekowi oryginalnemu niż dwa. Światowy rynek leków biotechnologicznych osiągnął w 2009 r. wartość około 120 miliardów dolarów [18], zatem zwiększenie w nim udziału tylko o 0,1% oznacza dodatkowy dochód wynoszący 120 milionów dolarów, co jest szczególnie istotne w przypadku producenta leku biopodobnego, który poniósł niższe koszty przy jego opracowaniu niż producent produktu oryginalnego. Dodatkowo koszty badań rozwojowych można podzielić na więcej podmiotów, co oznacza dalszą istotną redukcję kosztów całkowitych. Jednocześnie może to powodować znaczne kłopoty związane z monitorowaniem działań niepożądanych (*pharmacovigilance*), które powinny być rejestrowane i wiązane nie tylko z nazwą handlową produktu przy stosowaniu którego wystąpiły, ale także z konkretnym kodem (XM02 lub EP2006), a następnie przypisane wszystkim pozostałym nazwom handlowym odpowiadającym danemu kodowi. A zatem w związku z obecnością wielu form odtwórczych dla produktu oryginalnego pojawiają się istotne problemy związane z przypisaniem działań niepożądanych właściwym produktom, co może nawet okazać się niemożliwe, jeżeli ten sam pacjent nie będzie leczony tym samym produktem. Charakterystyka produktu leczniczego (a także ulotka dołączona do leku, opakowanie) powinny zatem zawierać informację, że dany produkt odtwórczy jest lekiem biopodobnym oraz powinny dostarczać wskazówek pozwalających uniknąć zamiany bez wiedzy (i akceptacji) lekarza. Sytuację będą komplikować kolejne rejestracje — pod koniec ubiegłego roku zarejestrowano trzeci produkt biopo-

Tabela 3. Kompilacja stanowisk zespołów ekspertów z zakresu nefrologii (2007), hematologii (2009), onkologii (2009) dotyczących substytucji oryginalnych leków biotechnologicznych przez leki biopodobne

Table 3. The summary of agreements of boards of experts on nephrology, hematology and oncology concerning substitution of original biotechnological medicines by biosimilars

1. Leki te nie są identyczne, a ich skuteczność, a szczególnie zależność efektu od dawki, nie jest tak dokładnie określona
2. Niewskazane jest automatyczne zastępowanie jednych preparatów przez inne
3. Ze względu na nadzór nad bezpieczeństwem leku istotne jest, aby każdy chory był leczony jednym rodzajem preparatu tak, aby zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki można było jednoznacznie powiązać z rodzajem stosowanego preparatu
4. Decyzja o zastosowaniu określonego preparatu powinna być podejmowana przez lekarza, a pacjent musi być jej świadomy

dobny — Nivestim — lek amerykańskiej firmy Hospira (wg internetowego serwisu Fierce Biotech).

Wydaje się także, iż kwestia nazewnictwa leków biopodobnych powinna być precyzyjnie uregulowana, tak aby łatwo było przypisać produkt do konkretnej grupy terapeutycznej, co jest także istotne pod względem farmakoczuźności [19]. Obecnie istnieje duża dowolność — nazwa może być w ogóle nie być związana z konkretną grupą (np. Zarzio), może też na nią wskazywać poprzez połączenie nazwy producenta z nazwą międzynarodową (INN, *international nonproprietary name*) (np. Filgrastim Ratiopharm) lub jedynie sugerować związek z INN (np. Tevagrastim).

Problemy z zamiennym stosowaniem leków biotechnologicznych dostrzegła już większość krajów UE. W wielu z nich (np. we Francji — która jako pierwsza wprowadziła stosowne regulacje prawne, a także w Niemczech, Włoszech czy Hiszpanii) automatyczna substytucja (tzn. bez zgody lekarza) jest zakazana. Słowacja wprowadziła listę leków (zwierającą wszystkie produkty biotechnologiczne), które nie mogą być zamieniane. W Finlandii leki podawane poprzez wstrzyknięcie w ogóle nie mogą być zamieniane. W Polsce nadal kwestia ta nie jest uregulowana, mimo zgodnych opinii ekspertów z zakresu nefrologii, hematologii i onkologii [12] dotyczących automatycznej substytucji w obrębie grupy leków biotechnologicznych, co skompilowano w tabeli 3.

W Polsce jest zatem możliwe zastąpienie leku biotechnologicznego jego odpowiednikiem, co niesie za sobą ryzyko omówione powyżej, a lekarz może nie być świadomy tego faktu. W grupie filgrastymów istnieje możliwość uniknięcia takiej sytuacji poprzez ordyno-

wanie pegfilgrastymu, który nie ma form biopodobnych (jest nadal chroniony patentem), a dodatkowo ma znacznie dłuższy okres biologicznego półtrwania, co w każdym cyklu chemioterapii pozwala na jego jednorazowe (a nie codzienne jak w przypadku innych filgrastymów) podawanie [20, 21].

Wprowadzenie do leczenia leków biopodobnych pozwala żywić nadzieję na znaczące zmniejszenie kosztów terapii — jednak nie do kilkudziesięciu procent, jak w przypadku leków generycznych, ze względu na znacznie wyższe koszty rozwojowe i wytwórcze. Ostatnio pojawiają się także prace wskazujące na znaczące koszty związane z niezbędnymi działaniami postmarketingowymi i „farmakoczuźnością”, które mogą jeszcze bardziej zredukować oszczędności [22, 23].

Podsumowując, można stwierdzić, że rejestracja i dopuszczenie do obrotu leków biopodobnych jest problemem niezmiernie złożonym. Badania farmakodynamiczne i farmakokinetyczne są niewystarczające — niezbędne jest uprzednie przeprowadzenie porównawczych badań klinicznych, być może nawet w szerszym zakresie niż aktualnie wymagany przez EMA. Automatyczna substytucja leków biotechnologicznych nie powinna być dozwolona, konieczne jest zatem jak najszybsze wprowadzenie stosownych regulacji prawnych w Polsce.

Na zakończenie warto zacytować opinię Thomasa Lönngrena, dyrektora EMEA: „Niemożliwe jest, abyśmy mogli zagwarantować zamiennność leku biopodobnego z oryginalnym.” [24]. Mimo iż słowa te zostały wypowiedziane kilka lat temu, wciąż wydają się być aktualne.

Piśmiennictwo

1. Crommelin D.J., Bermejo T., Bissig M. i wsp. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharm. Eur. J. Hosp. Pharm. Sci. 2005; 1: 11–17.
2. Locatelli F., Roger S. Comparative testing and and pharmacovigilance of biosimilars. Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21 (supl. 5): v13–v16.
3. Roger S.D. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? Nephrology (Carlton) 2006; 11: 341–346.
4. Chirino A.J., Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nat. Biotechnol. 2004; 22: 1383–1391.
5. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20: vi3–vi9.
6. Dews I. Development of biosimilar drugs. Clin. Res. Focus. 2006; 17: 5–10.
7. Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider NDT Plus 2009; 2: i27–i36.
8. Chirino A.J., Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nat. Biotechnol. 2004; 22: 1383–1391.
9. Vanz A., Renard G., Palma M. i wsp. Human granulocyte colony stimulating factor (hG-CSG): cloning, overexpression, purification and characterization. Microb. Cell. Fact. 2008; 7: 13.
10. Sörgel F., Lerch H., Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. BioDrugs 2010; 24: 347–357.
11. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann. Oncol. 2008; 19: 411–419.

12. Białik W. Niektóre problemy związane z substytucją leków oryginalnych chemicznych i biotechnologicznych przez ich odpowiedniki. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5: 148–156.
13. Jachowicz R. (red.). *Farmacja praktyczna*. PZWL, Warszawa 2007: 554–561.
14. Fox A. Biosimilar medicines — new challenges for a new class of medicine. *J. Biopharm. Stat.* 2010; 20: 3–9.
15. Zuniga L., Calvo B. Biosimilars approval process. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 56: 374–347.
16. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zarzio/H-917-en6.pdf> — 25.
17. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zarzio/H-917-en6.pdf> — tabela 31.
18. Kraska A. Raport — leki biologiczne — analiza rynku. *Rosną oczekiwania lekarzy i pacjentów. Rynek zdrowia 2009*; 2: 18–20.
19. Roger S.D. Biosimilars: current status and future directions. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2010; 10: 1011–1018.
20. Neulasta (pegfilgrastym) — charakterystyka produktu leczniczego.
21. Neupogen (filgrastym) — charakterystyka produktu leczniczego.
22. Roger S.D., Goldsmith D. Biosimilars. It's not as simple as cost alone. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008; 33: 459–464.
23. Borget I., Grivel T. Biosimilars and medico-economic aspects. *Bull. Cancer.* 2010; 97: 589–595.
24. APM Health Europe (Nick Smith) interview with Thomas Lönnngren. Posted Friday 21 July 2006 04:00 GMT. Dostępne na: <http://www.apmhealtheuropa.com/story.php?depsPage=3&numero=3250>