

Received: 2013.03.13
Accepted: 2014.05.14
Published: 2014.07.22

Rola biosymilarów w reumatologii i innych dziedzinach medycyny

Biosimilars in rheumatology and other fields of medicine

Marcin Milchert, Jacek Fliciński, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Streszczenie

Biosimilary to nowe wersje innowacyjnych leków o wykazanym znacznym podobieństwie do produktu oryginalnego. Możliwe jest wystąpienie niewielkich różnic w klinicznie nieaktywnych komponentach cząsteczki, które mogą być istotne klinicznie, ale nie wpływają na podobieństwo leku do pierwowzoru w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

Z wprowadzeniem biosymilarów wiąże się nadzieję na obniżenie kosztów leczenia, dlatego ich dostępność będzie rosła w miarę wygasania kolejnych patentów na leki biotechnologiczne. Od niedawna są wprowadzane biosymilary leków o budowie przeciwciał monoklonalnych. Mają one znacznie bardziej skomplikowaną budowę niż pierwsze leki biotechnologiczne, takie jak insulina, a procesy ich produkcji są dużo bardziej złożone. Na wynik końcowy, jakim jest wyprodukowany lek, wpływa wiele zmiennych. Nie można więc stworzyć „biogeneryków”, a jedynie leki biopodobne. Dlatego też biosymilary, mimo podobieństwa do cząsteczki referencyjnej są zbyt różne by pomijać przeprowadzenie badań klinicznych. Zakres badań klinicznych dla biosymilarów jest znacznie szerszy niż dla generyków, jednak może być mniejszy w porównaniu do referencyjnych leków biologicznych. Przed rejestracją biosymilarów nie wymaga się przeprowadzenia badań klinicznych z placebo. Immunogenność jest głównym źródłem obaw związanych z biosymilarami, choć ten problem może dotyczyć również leków oryginalnych.

Słowa kluczowe:

biosymilary • leki biopodobne • leki biologiczne • biofarmaceutyki

Summary

Biosimilars are follow-up versions of innovative medicines with proved high similarity to the reference product. There may be some minor differences in clinically inactive components of a molecule which can be clinically significant, but they do not substantially affect the high resemblance to the original drug in their safety and potency.

Introduction of the biosimilars brings hope to reduce the cost of treatment, so their availability will increase further as the expiration of patents on biotechnologically produced drugs will follow, which is currently taking place. There are new biosimilar drugs being introduced recently; these are monoclonal antibodies. They are much more structurally complicated compared to the first biotech drugs such as insulin, and their production processes are much more complex. Biosimilars as the end products of such sophisticated technology are affected by many variables. It is not possible to create “biogenerics,” but only biosimilar drugs. Therefore, despite their similarities to the reference molecules, biosimilars are too different to forego clinical trials. Clinical trials of biosimilars need to be much broader than for generics, but they are limited compared to the reference biologicals’ testing. Placebo controlled clinical trials are

Keywords:	not required before registering a new biosimilar. Immunogenicity is a major source of concern related to biosimilars, although there may be the same problem with the original drugs. biosimilars • biosimilar drugs • biologics • biopharmaceutics
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1114028
Word count:	6082
Tables:	2
Figures:	–
References:	27

Adres autora: dr n. med. Marcin Milchert, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin; e-mail: marcmilc@hotmail.com

NAZEWNICTWO

Biofarmaceutyki to leki (głównie białkowe, ale też kwasy nukleinowe), szczepionki lub inne substancje używane np. w diagnostyce, wytwarzane z zastosowaniem biotechnologii, czyli pochodzące ze źródeł biologicznych (żywych komórek) bez użycia tradycyjnych metod chemicznych.

Biosymilary, czyli leki biopodobne, to następne wersje innowacyjnych biofarmaceutyków. Za biosymilar uznaje się produkt, o wykazanym znacznym podobieństwie do produktu oryginalnego. Jednocześnie możliwe jest wystąpienie niewielkich różnic w klinicznie nieaktywnych komponentach cząsteczki, które nie wpływają istotnie na podobieństwo do pierwowzoru w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [1]. W USA zamiennie z określeniem biosymilar używane jest także „follow on biologic” [26]. Z przeglądu nielicznego jak dotąd piśmiennictwa i doniesień prasowych wynika jednak, że to nazwa „biosymilar” jest już powszechnie stosowana. Międzynarodowe nazwy biosymilarów są takie same jak ich pierwowzorów, jednak większe znaczenie mają nazwy handlowe, ponieważ ta sama substancja wyprodukowana przez inną firmę może się subtelnie różnić właściwościami [3].

PRZYZNY RÓŻNIC MIĘDZY LEKAMI BIOLOGICZNYMI A BIOSYMILARAMI

Przez ostatnie lata przyzwyczailiśmy się do idei leków biologicznych oraz do ich innowacyjnych właściwości. Wiadomo, że wysoki koszt tych leków wynika m.in. ze skomplikowanych procesów biotechnologicznych związanych z użyciem linii komórkowych używanych do ich wytwarzania. Efektywna transkrypcja i translacja materiału genetycznego wszczepionego do mikroorganizmu nie gwarantuje sukcesu w postaci dobrego leku. Białka podlegają licznym i złożonym przemianom potranslacyjnym; regulacje tych procesów nie są do końca poznane.

Różnice leku wzorowanego na istniejącym już leku biologicznym mogą być istotne klinicznie. Może być tak mimo spełniania podstawowego warunku biopodobności, czyli zachowania tej samej sekwencji aminokwasów w klinicznie aktywnych komponentach cząsteczki.

Obecnie stosowane przeciwciała monoklonalne mają znacznie bardziej skomplikowaną budowę niż pierwsze leki biotechnologiczne, takie jak insulina. To właśnie skomplikowana budowa tych leków i złożoność procesów ich produkcji jest powodem, że nie można stworzyć „biogeneryków”, a jedynie leki biopodobne. Zbyt dużo zmiennych wpływa na wynik końcowy, jakim jest wyprodukowany lek. Dlatego też substancje kandydujące do miana biosymilarów, mimo podobieństwa ich cząsteczki do referencyjnej są zbyt różne by pomijać przeprowadzenie badań klinicznych [5]. Dlatego też Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA), a także Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration - FDA) wymaga potwierdzenia podobieństwa leku biopodobnego do pierwowzoru. Wykazanie, na podstawie wyników badań klinicznych, braku istotnych różnic w porównaniu do substancji referencyjnych w działaniu, farmakokinetyki, immunogenności, czy skuteczności, pozwala zakwalifikować badaną molekułę jako biosymilar i ubiegać się o jej rejestrację [9,11].

PRODUKCJA I WDRAŻANIE LEKU NA RYNEK

Biofarmaceutyki otrzymuje się metodami biotechnologicznymi ze zmodyfikowanych genetycznie prostych organizmów lub linii komórkowych, np. drożdży, *Escherichia coli* (dzięki którym produkowana jest np. insulina) lub komórek jajnika chomika chińskiego.

Czas do wdrożenia biosymilaru na rynek wynosi zwykle 6-10 lat od chwili rozpoczęcia pierwszych prac. Etapy procesu obejmują: badania przedkliniczne, przygotowanie organizmów wytwarzających (ich modyfikacja gene-

tyczna, hodowla na skalę przemysłową), wyizolowanie pożądanego substancji, przetworzenie jej w lek, badania kliniczne i rejestrację leku.

Proces rejestracji w Europie nadzoruje EMA, a w USA - FDA. Pionierem w zakresie ustalania regulacji związanych z dopuszczeniem biosymilarów była EMA, która opublikowała zalecenia dotyczące produkcji biosymilarów oraz wszystkich leków biopodobnych znajdujących się w obrocie rynkowym na terenie Unii Europejskiej. Grupy robocze EMA uaktualniają i pracują nad nowymi zaleceniami dotyczącymi oceny biosymilarów [7]. Zalecenia różnią się w niewielkim stopniu w krajach poza Unią Europejską [19]. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization - WHO) sprecyzowała niedawno definicje i zalecenia przeprowadzenia badań przed dopuszczeniem biosymilarów, które wzorują się na wytycznych EMA i są wzorem dla innych krajów [25].

Pierwszym etapem jest określenie wskazań rejestracyjnych, czyli założeń co do skuteczności w danym wskazaniu przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Każdy lek ma indywidualnie ustalone wskazania, co do badań potrzebnych by wykazać jego skuteczność i bezpieczeństwo. Jednym z etapów tego procesu są badania „head to head” porównujące biosymilar z lekiem innowacyjnym. Zakres badań klinicznych dla biosymilarów jest znacznie szerszy niż dla generyków, jednak może być mniejszy w porównaniu do referencyjnych leków biologicznych. Pominięta może zostać część badań nad toksycznością leku, badania kliniczne II fazy określające dawkę leku oraz badania kliniczne z placebo [21,25]. Lek biopodobny jest rejestrowany przez EMA ze wskazaniami jak jego oryginalny odpowiednik. Wskazania rejestracyjne innowacyjnego leku biologicznego i biosymilaru nie muszą się jednak pokrywać, lecz konieczne jest wtedy dopełnienie procedur związanych z rejestracją w nowym wskazaniu. Obecnie toczy się dyskusja czy biosymilar przebadany w jednym wskazaniu może mieć wskazania rozszerzone automatycznie o inne zarejestrowane dla leku oryginalnego. Takie rozszerzone wskazania nie są automatyczne i przed rejestracją wymagane są dodatkowe badania [19].

Proces wprowadzania biosymilarów na rynek uległ istotnym regulacjom na początku XXI w. Wiąże się to z tym, że produkowane biosymilary mają istotnie bardziej złożoną budowę w porównaniu do stosunkowo prostych pierwszych leków z tej grupy. Proponuje się więc by pierwsze biosymilary, takie jak insulina nazywać biosymilarami 1.0, w odróżnieniu od biosymilarów 2.0, do których należeć będą przede wszystkim leki biologiczne o budowie przeciwciał lub ich fragmentów, stosowane w reumatologii, onkologii i innych dziedzinach medycyny [12].

BIOSYMILARY W REUMATOLOGII

Za pierwszy stosowany w chorobach reumatycznych biosymilar uważany jest Etanar/Yisaipu, lek biopodobny do etanerceptu [8]. Jest sprzedawany w Kolumbii (pod nazwą Etanar) i Chinach (jako Yisaipu) [10].

Kraje te należą do tzw. „rynków nieregulowanych”, czyli brak w nich regulacji prawnych warunkujących rejestrację leków. Dlatego też jest możliwe wprowadzenie nowego produktu bez wszystkich wymaganych w Europie i USA badań, co z perspektywy producenta i dystrybutora jest prostsze i o wiele korzystniejsze. Podobną drogą podąża również polska firma Mabion, rozwijająca produkcję biosymilaru rytuksymabu. Mabion podpisał umowy z partnerem w Kolumbii, który zajmie się rejestracją i sprzedażą produkowanych w Polsce biosymilarów [24]. Należy zdawać sobie sprawę, że leki te nie spełniają definicji biosymilaru w rozumieniu regulacji Unii Europejskiej (UE). Ewentualne negatywne doświadczenia z tymi lekami mogą się przełożyć niekorzystnie i w nieuprawniony sposób na faktyczne rozumienie profilu bezpieczeństwa i skuteczności leków zarejestrowanych w UE.

Pierwszym dostępnym w Polsce i w pełni przebadanym według regulacji EMA biosymilarem stosowanym w reumatologii będzie najprawdopodobniej lek biopodobny do infliksymabu południowokoreańskiej firmy Celltrion. W półrocznym badaniu III fazy na grupie 606 pacjentów z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) wykazano, że odsetek chorych osiągających 20, 50 i 70% poprawę wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology - ACR) nie różnił się istotnie między biosymilarem a infliksymabem. Liczba działań niepożądanych, w tym reakcji miejscowych na lek, nie różniła się istotnie w obu grupach. Odsetek chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko substancji czynnej wyniósł 40,2% dla leku biopodobnego i 39,9% dla leku wzorcowego. Gruźlicę stwierdzono u 3 chorych w ramieniu biosymilaru oraz u 1 pacjenta w grupie oryginalnego infliksymabu [27]. Oprócz tego badania firma Celltrion prowadzi analogiczne badanie nad skutecznością i bezpieczeństwem infliksymabu w innym wskazaniu, mianowicie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK).

ZALETY BIOSYMILARÓW

Leki biopodobne podlegają szczegółowej procedurze rejestracyjnej i odrębnym badaniom klinicznym. Wszystkie leki biologiczne, w tym leki biopodobne, objęte są planem zarządzania ryzykiem (risk management plan) i obserwacją bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (post-approval monitoring).

Końcowy produkt biopodobny może być pod różnymi względami lepszy niż jego pierwowzór. Według wytycznych EMA immunogenność leku biopodobnego może być mniejsza lub porównywalna do leku referencyjnego, ale nigdy większa. Na przykład biosymilar interferonu β 1a firmy Biogen Idec (USA) wykazuje mniejszą immunogenność niż oryginalny interferon β 1a firmy Biofenon Biochemische Substanzen GmbH & Co (Niemcy), produkowany na innych liniach komórkowych [18,26].

Obawy o porównywalność biosymilarów z lekiem oryginalnym nie mogą być jednak przesadzone. Udowodniono, że biologiczne leki innowacyjne, mimo że są lekami oryginalnymi, różnią się pod względem bioaktywności i glikozylacji w zależności od „partii leków” wyprodukowanych w różnym czasie [22]. Kolejna seria leku biologicznego innowacyjnego może się bardziej różnić od innej serii tego samego leku niż lek biopodobny od leku innowacyjnego. Skomplikowana technologia produkcji leków biologicznych sprawia, że różne roczniki różnią się od siebie. Trudno więc wymagać od biosymilarów 100% podobieństwa do pierwowzoru, tak jak trudno wymagać identyczności każdej serii pierwowzoru.

Biosymilar jest wzorowany na już znanej i sprawdzonej substancji. Ryzyko niepowodzenia podejmowane przez producenta i dystrybutora leku jest więc mniejsze od nowo wprowadzanych molekuł. Mimo konieczności badań klinicznych koszt wprowadzenia na rynek leku biopodobnego jest zatem niższy. Niewątpliwą zaletą biosymilarów jest ich niższa ostateczna cena. Obniżka kosztów leczenia po wprowadzeniu biosymilarów 1.0 wyniosła około 20%. Szacuje się, że wprowadzenie biosymilarów leków biologicznych opartych na przeciwciałach monoklonalnych przyniesie podobne oszczędności [6]. Można się więc spodziewać, że będą one preferowane przez ubezpieczycieli.

WADY I NIEBEZPIECZEŃSTWA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM BIOSYMILARÓW

Immunogenność jest głównym źródłem obaw związanych z biosymilarami. Może ona dotyczyć nie tylko tych leków, ale także leków innowacyjnych. Przykładem niekorzystnego wpływu immunogenności na bezpieczeństwo leku dostarczyły zmiany w procesie wytwarzania erytropoetyny. W preparacie Eprex firmy Ortho Biotech (Kanada) będącego oryginalną erytropoetyną α , zamiana rodzaju stabilizatora z ludzkiej albuminy na substancję syntetyczną oraz wprowadzenie nowych ampułkostrzykawk z gumowym tłokiem, spowodowała wzrost immunogenności. Doszło do wytwarzania przeciwciał z krzyżową reakcją przeciw własnej erytropoetynie chorych i do aplazji czerwonych krwinek u 175 leczonych [2]. Obecnie są wymagane dodatkowe badania nawet po dopuszczeniu leku na rynek w przypadku istotnych zmian w technologii jego produkcji [13].

Zróznicowana immunogenność biosymilarów i leków referencyjnych stwarza techniczny problem zamiennego stosowania tych leków. Po zastąpieniu jednego preparatu innym nie można stwierdzić, który wpłynął na rozwój immunogenności, a w konsekwencji na wtórną nieskuteczność leku lub bezpieczeństwo jego stosowania. Częste zmiany preparatów mogą być więc niekorzystne, nawet jeżeli biosymilar jest mniej immunogenny niż lek referencyjny. Ten problem nie istniał w okresie ochrony patentowej, gdy do wyboru był tylko jeden lek oryginalny. W Meksyku ukazało się doniesienie prasowe na temat reakcji anafilaktycznych po zamianie rytuksymabu na lek, który w założeniu miał być biopodobny [4].

Nowo wyprodukowane biosymilary szczególnie wymagają ciągłego monitorowania bezpieczeństwa, dokładnie tak, jak wszystkie leki biologiczne obecne na rynku.

Niewielkie doświadczenie z biosymilarami nie pozwala na razie rozwiązać wątpliwości związanych z jakością ich produkcji. Firmy biotechnologiczne produkujące leki biopodobne dysponują wprawdzie pełnym zapleczem koniecznym do rzetelnego wyprodukowania tych leków i kontroli jakości. Część z nich produkuje od dawna leki biologiczne na zlecenie znanych firm, rozprawdane pod wypromowaną nazwą handlową [14,15]. W dużych koncernach farmaceutycznych czynnikiem dodatkowo wpływającym na jakość jest prestiż firmy.

Leczenie biosymilarami wywołało dyskusję natury etycznej. Wśród najważniejszych pytań wymieniany jest aspekt bezpieczeństwa tych leków [17]. Niektórzy etycy pytają jednak czy w aspekcie tak dokładnych regulacji prawnych dotyczących biosymilarów etyczne jest kwestionowanie ich bezpieczeństwa [23].

DALSZE PERSPEKTYWY

Liczba produkowanych biosymilarów będzie rosła w miarę wygasania kolejnych patentów na leki biotechnologiczne. Nie oznacza to jednak, że grozi nam eksplozja produkcji biosymilarów, będzie to jednak stały proces. Ich udział w rynku farmaceutycznym będzie rósł, ponieważ każde obniżenie kosztów tak drogich leków będzie się przekładało na duże oszczędności. Przykłady biosymilarów przedstawiono w tabeli 1. Istnieją już liczne biosymilary tych samych leków referencyjnych zarejestrowane przez innych producentów [12].

Tabela 1. Przykłady biosymilarów zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków

Nazwa handlowa biosymilaru	Producent biosymilaru	Lek referencyjny	Producent leku referencyjnego	Nazwa międzynarodowa
Ratiograstim Zarzio	Ratiopharm Sandoz	Neupogen	Amgen	filgrastim (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)
Omnitrope	Sandoz	Genotropin	Pfizer	somatropina (ludzki rekombinowany hormon wzrostu)
Binocrit	Sandoz	Eprex	Janssen-Cilag	erytropoetyna α (czynnik stymulujący erytropoezę)

Liderem sprzedaży biosymilarów jest firma Sandoz, która specjalizuje się również w produkcji generyków. Pierwszą pozycję może wkrótce objąć firma Celltrion, ponieważ rynek leków biologicznych stosowanych w reumatologii jest ogromny, a firma ma plany rozwijania produkcji innych biosymilarów mających zastosowanie w leczeniu chorób reumatycznych: etanerceptu, adalimumabu i rytuksymabu. Infliksymab produkowany przez Celltrion został już zarejestrowany w Korei Południowej pod nazwą Remsima, a wkrótce może być pierwszym biosymilarem przeciwciała monoklonalnego zarejestrowanym przez EMA.

Na rynek farmaceutyczny wkracza także firma Samsung Biologics, która jest zdolna do produkowania leków biotechnologicznych i pracuje nad rejestracją własnych biosymilarów [16,20].

Istotnym pretendentem do udziału w rynku biosymilarów jest polska firma Mabion. Rozwija zarówno własne projekty (tabela 2), a także planuje produkcję przeciwciał anty-TNF- α na zasadzie umów kontraktowych dla klientów zewnętrznych. Mabion może przeprowadzać całociowe prace nad powstaniem leku biotechnologicznego, a takie możliwości ma niewiele firm w Europie. Firma dysponuje również nowoczesnymi technologiami produkcji przeciwciał monoklonalnych [15]. Jej głównym projektem w reumatologii jest produkcja i rejestracja biosymilaru rytuksymabu - leku MabionCD20. Prace nad tą cząsteczką są prowadzone również w Indiach (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.), Izraelu (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.) i Szwajcarii (Sandoz). Liczne biosymilary powstają na całym świecie, głównie w krajach azjatyckich (Korea Południowa, Indie, Chiny, Tajwan), a także w Izraelu, Szwajcarii i USA [10].

Tabela 2. Przykłady biosymilarów stosowanych w reumatologii, na różnym poziomie zaawansowania badań klinicznych

Nazwa handlowa/robocza biosymilaru	Producent biosymilaru	Lek referencyjny	Producent leku referencyjnego	Nazwa międzynarodowa
Remsima (nazwa robocza: CT-P13)	Celltrion	Remicade	MSD	infliximab
MabionCD20 (nazwa robocza)	Mabion	Mabthera	Roche	rituximab
Etanar (w Kolumbii), Yisaipu (w Chinach)	CP Guojian Pharmaceutical Co. Ltd	Enbrel	Pfizer	etanercept
B1695501 (nazwa robocza, I faza badań klinicznych)	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	Humira	Abbott	adalimumab

PIŚMIENICTWO

- [1] Bennett C.L., Luminari S., Nissenson A.R., Tallman M.S., Klinge S.A., McWilliams N., McKoy J.M., Kim B., Lyons E.A., Trifilio S.M., Raisch D.W., Evens A.M., Kuzel T.M., Schumock G.T., Belknap S.M., Locatelli F., Rossert J., Casadevall N.: Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 1403-1408
- [2] Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf> (29.12.2012)
- [3] Committee on Rheumatologic Care American College of Rheumatology position statement. Biosimilars <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/position/biosimilars.pdf> (17.11.2011)
- [4] Comunicado a los profesionales de la salud sobre Rituximab. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx> (04.04.2012)
- [5] Dolinar R.: Biosimilar Drugs Too Different to Bypass Testing. *Health Care News*. <http://news.heartland.org/newspaper-article/2009/07/30/biosimilar-drugs-too-different-bypass-testing> (30.07.2009)
- [6] European Generic Medicines Association. <http://egagenerics.com> (24.11.2012)
- [7] European Medicines Agency. Work plan for the Biosimilar Medicinal Products Working Party, 2011
- [8] Geiler J., Buch M., McDermott M.F.: Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Curr. Pharm. Des.*, 2011; 17: 3141-3154
- [9] Grieb P.: Kompendium na temat leków biopodobnych. *Forum Nefrol.*, 2011; 4, 193-197
- [10] Kay J.: Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: 112
- [11] Lapadula G., Ferraccioli G.F.: Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012; 30 (Suppl. 73): 102-106
- [12] Miletich J., Eich G., Grampp G., Mounho B.: Biosimilars 2.0: guiding principles for a global „patients first” standard. *MABs*, 2011; 3: 318-325
- [13] Minghetti P., Rocco P., Cilirzo F., Vecchio L.D., Locatelli F.: The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discov. Today*, 2012; 17: 63-70
- [14] Oficjalna strona internetowa firmy Celltrion. <http://www.celltrionhealthcare.com> (28.12.2012)
- [15] Oficjalna strona internetowa firmy Mabion. <http://www.mabion.eu> (24.11.2012)
- [16] Oficjalna strona internetowa firmy Samsung Biologics. <http://www.samsungbiologics.com> (28.12.2012)
- [17] Petrini C.: A bioethicist's view of the use of biosimilars. *GaBI J.*, 2012; 1: 110-111
- [18] Rudick R.A., Simonian N.A., Alam J.A., Campion M., Scaramucci J.O., Jones W., Coats M.E., Goodkin D.E., Weinstock-Guttman B., Herndon R.M., Mass M.K., Richert J.R., Salazar A.M., Munschauer F.E. 3rd, Cookfair D.L., Simon J.H., Jacobs L.D.: Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, 1998; 50: 1266-1272

-
- [19] Russell A.S., Ahluwalia V., Barnabe C., Jamal S., Offer R.C., Olszynski W.P., Shojania K., Haraoui B.: Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clin. Rheumatol.*, 2012; 31: 1289-1292
- [20] Samsung eyes generic biological medicines. *Financial Times*, 15.04.2012
- [21] Schiestl M.: A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. *Biologicals*, 2011; 39: 297-299
- [22] Schiestl M., Stangler T., Torella C., Cepeljnik T., Toll H., Grau R.: Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol.*, 2011; 29: 310-312
- [23] Schneider C.K.: The ethics of biosimilars. *GaBI J.*, 2013; 2: 6-7
- [24] Treptow A.: Mabion rusza drogą Krzysztofa Kolumba. *Puls Biznesu*, 31.07.2012
- [25] WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO ECBS 60th 2009
- [26] Woodcock J., Griffin J., Behrman R., Cherney B., Crescenzi T., Fraser B., Hixon D., Joneckis C., Kozlowski S., Rosenberg A., Schragger L., Shacter E., Temple R., Webber K., Winkle H.: The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2007; 6: 437-442
- [27] Yoo D.H.: Clinical equivalence of CT-P13 to infliximab in patients with ankylosing spondylitis and active rheumatoid arthritis. 9 Środkowoeuropejski Kongres Reumatologiczny, Kraków 09.02.2012
-
- Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.