

Современное представление о биоаналогах в гематологии и онкологии

В.В. Птушкин

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

Биопрепараты — крупные белковые или полипептидные молекулы, продуцируемые живыми организмами — во многом определяют эффективность современной противоопухолевой терапии. Биопрепараты, разрушающие злокачественные клетки и биопрепараты, защищающие нормальные ткани пациента, позволили добиться максимального прогресса в лечении целого ряда нозологий: рака молочной железы, колоректального рака, рака почки, злокачественных лимфом. К негативным сторонам применения биопрепаратов относятся их высокая стоимость и сложности производства. Истечение срока патентной защиты ряда биопрепаратов создает предпосылки снижения их стоимости при выпуске альтернативным производителем. В то же время биоаналоги, как и оригинальные белковые молекулы, являются продуктами производства живых клеток, что создает серьезные трудности в достижении их идентичности. Для того чтобы исключить риск недостатка эффективности или повышения токсичности лечения этими препаратами, в Европейском союзе были разработаны специальные правила для регистрации данной категории лекарственных средств. Разработанные Европейским медицинским агентством, они включают регламенты по применяемым методикам для определения качества биопродукта, подробное описание требований к доклиническим и клиническим исследованиям, в зависимости от его специфических свойств, а также требования по фармаконадзору. Реализация подобной стратегии позволила зарегистрировать в странах Евросоюза несколько биоаналогов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, один из которых — Зарсио — в нескольких клинических исследованиях показал полностью сопоставимую с оригинальным биопрепаратом эффективность и переносимость, что позволило говорить о значимом снижении стоимости лечения при равной эффективности и токсичности.

Ключевые слова: онкология, биологические препараты, биоаналоги, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Зарсио

Modern concepts of biosimilars in hematology and oncology

V.V. Ptushkin

Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

Biologics are large protein or polypeptide molecules produced by living organisms, which largely determine the efficiency of modern anticancer therapy. Biological products that destroy cancer cells and protect normal patient tissue led to progress in the treatment of breast cancer, colon cancer, kidney cancer, malignant lymphomas and other diseases. But the high cost and complexity of production limit their use. The expiration of patent protection for a number of biological products resulting to the possibility of reduces their costs when issuing an alternative manufacturer. At the same time, biosimilars are produced by living cells (as the original protein molecules), which led to serious difficulties in reaching their identity. The European Union has developed special registration rules for these preparations in order to avoid lack of efficacy or increased toxicity. They include regulations to determine the quality of biological products, requirements for pre-clinical and clinical studies, according to its specific characteristics, as well as the requirements for pharmacovigilance. Implementation of such a strategy has to register in the EU several biosimilars of granulocyte colony-stimulating factor. For one of them — Zarzio — in several clinical studies fully comparable efficacy and tolerability with the original preparation was shown, thus providing a significant reduction of treatment cost with equal efficacy and toxicity.

Key words: oncology, biological agents, biosimilars, neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, Zarzio

По определению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) биологические лекарственные препараты, также называемые биологические продукты, представляют собой лекарственные средства, такие как вакцины, производные крови или соматических клеток, продукты генной терапии, ткани, рекомбинантные терапевтические белки, или живые клетки, применяемые для лечения заболеваний [1]. Общим в этой крайне разнородной группе является то, что они продуцируются

живыми организмами или клетками, а не синтезируются химически.

Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM) предлагает свое определение. Биологическое лекарственное средство — лекарственное средство, действующим началом которого является вещество белковой структуры, полученное или выделенное из биологического источника, в том числе при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических методов: технология рекомбинантной ДНК (рДНК); контролируемая экспрессия

генов, кодирующих выработку биологически активных белков; методы гибридизации и моноклональных антител [2]. Это определение несколько сужает круг препаратов, относящихся к биологическим, но фокусирует внимание на самой быстроразвивающейся и технологичной подгруппе этого гетерогенного семейства.

За последние 20 лет биологические препараты завоевали прочные позиции в медицине и терапевтические достижения в таких областях, как онкология, аутоиммунные заболевания, нефрология, эндокринология, во многом связаны именно с этой лекарственной группой [3]. В онкологии биопрепараты, разрушающие злокачественные клетки, и биопрепараты, защищающие нормальные ткани пациента, позволили добиться максимального прогресса в лечении целого ряда наиболее значимых нозологий: рака молочной железы, колоректального рака, рака почки, злокачественных лимфом [4]. К сожалению, сложности разработки, производства и тестирования лекарств данной группы определяют их высокую стоимость. Сегодня по приблизительным оценкам доля биопрепаратов в лекарственном бюджете современных онкологических центров составляет до 70 %. Это приводит к его существенному обременению и, как следствие, не все больные, выигрывающие от назначения биопрепаратов, получают их в полном объеме. Особенно остро эта проблема стоит в развивающихся странах в связи с ограниченностью средств на лекарственное обеспечение. В то же время первое поколение биофармацевтических препаратов, являющихся копиями человеческих эндогенных белков, таких как эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), инсулин, гормон роста, которые были разработаны с использованием рДНК или гибридной техники, исчерпало сроки патентной защиты. Это открыло рынок для воспроизведенных версий этих продуктов, так называемых «биоаналогов», во всем мире. Создание копий биологических препаратов позволяет рассчитывать на существенное снижение их стоимости за счет сокращения затрат на разработку и проверку клинической эффективности. Однако в отличие от традиционных лекарственных малых молекул, включающих от 20 до 100 атомов и легко воспроизводимых на современном химическом производстве, биопрепараты существенно больше и сложнее. Даже такие относительно простые биопрепараты, как гормоны, включают от 200 до 3000 атомов, а большие (антитела) включают до 50 000 атомов. Можно представить соотношение структурной комбинационности аспирина (малая молекула), соматотропина (гормон роста человека) и трастузумаба (антитело к рецептору эпидермального фактора роста, применяемое при лечении рака молочной железы) на примере велосипеда, автомобиля и реактивного самолета. Число деталей в этих устройствах приблизительно соответствует количеству атомов в сравниваемых молекулах. Этот пример пока-

зывает, насколько сложны молекулы биопрепаратов и потенциальные проблемы при их воспроизводстве.

Получение биопрепаратов значительно отличается от производства малых лекарственных молекул. Малые молекулы синтезируются с использованием химических реакций. Биопрепараты, как правило, производят искусственно измененные клетки. Малые молекулы легко охарактеризовать, очистить и проверить с помощью обычных лабораторных тестов. Биопрепараты – особенно большие – производятся в составе смесей молекул, которые отличаются очень незначительно, что затрудняет их выделение, очистку и контроль качества [5]. Отсюда следует, что свойства биопрепаратов часто напрямую зависят от характера производственного процесса, который может длиться очень долго (до года) и зависеть от небольших изменений условий в реакторе. Кроме того, белки имеют уникальную третичную структуру, которая влияет на их работу в организме, и молекулы, полностью идентичные химически, могут иметь различные биологические эффекты. Примером этого может служить различие между сырым яйцом и сваренным: химически они идентичны, но физически и биологически очень разные. В связи с вышеизложенным во многих странах, включая ЕЭС и США, требования к разработке и лицензированию биоаналогов значительно серьезнее, чем к генерическим препаратам малых молекул. В последнем случае, как правило, достаточно физико-химической идентичности и сходности фармакокинетического профиля (биоэквивалентности).

Европейский союз принял законы, а Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) разработало нормативные принципы для утверждения биоаналогов [6, 7]. Из-за существенных различий между биофармацевтическими продуктами процесс утверждения варьирует в зависимости от препарата. В частности, характер и объем клинических исследований могут зависеть от изменчивости молекулы действующего вещества, критериев эффективности и наличия подтвержденных суррогатных маркеров терапевтической действенности. В общем, утверждение биоаналогов основано на демонстрации сопоставимой эффективности и безопасности нового продукта в соответствующей популяции пациентов (т. е. «сопоставимости»). Руководство ЕМЕА по биоаналогам позволяет, при наличии надлежащего обоснования, экстраполировать данные по эффективности и безопасности применения нового препарата по одному терапевтическому показанию на другие, принятые для референтного биопрепарата, показания, позволяя использовать биоаналоги в показаниях, для которых они не были официально изучены [8].

Применение биофармацевтических препаратов может быть связано с серьезными побочными эффектами [9], поэтому в руководстве ЕМЕА требуется проведение исследования иммуногенности и последующего фармаконадзора после вывода препарата

на рынок — программы для мониторинга эффективности и безопасности биоаналогов после их утверждения. В США первоначально биоаналоги приравнивались к референтным препаратам и должны были проходить все процедуры регистрации, необходимые для нового лекарственного вещества. В настоящее время разрабатываются правовые пути для утверждения биоаналогов по сходным с ЕМЕА принципам [10].

Как и дженерики, биоаналоги предназначены для использования в той же дозе и таком же режиме введения для лечения того же заболевания, как и референтный (оригинальный) биопрепарат. Таким образом, основная цель проверки биоаналога состоит не в установлении для пациента выгоды как таковой, это уже было сделано для оригинального продукта, а в демонстрации высокого сходства с эталонным продуктом, опираясь, в частности, на его эффективность и безопасность. По этим причинам дизайн исследований, направленных на подтверждение сходства биологических продуктов, может отличаться от исследований референтных образцов. Тип и объем клинических данных, требуемых для биоаналогов, варьирует в зависимости от сложности активного вещества и возможности его характеристики, наличия принятого суррогатного критерия эффективности, от типа и серьезности проблем безопасности, а также от возможности экстраполировать эффективность и безопасность данных, полученных при одном показании, на другие, которые не были проверены. Проведение исследований для всех показаний не является обязательным и даже может считаться неэтичным, хотя для ряда клинических ситуаций это положение дискутируется [11]. Следует подчеркнуть, что принципы, лежащие в основе подтверждения сопоставимости для референтных препаратов и биоаналогов, используются и для референтного образца при внесении изменения в процесс его производства. Однако, учитывая тот факт, что новый производитель биоаналога разрабатывает собственную технологию, то требования для демонстрации его соответствия референтному препарату, как правило, более объемные, чем для демонстрации сопоставимости референтного биологического препарата до и после внесения изменений в технологию производства у того же производителя. Выполнение всех тестов, входящих в перечень необходимых исследований для каждого конкретного биопрепарата, позволит производителю биоаналога получить уверенность в том, что его препарат окажется эффективным и не опасным для больного. В короткой истории биоаналогов накопился уже определенный опыт как положительный, так и отрицательный, на основании которого можно проиллюстрировать плюсы и минусы создания этой группы лекарственных средств [12].

Одним из широко востребованных в онкологии рекомбинантных белков является Г-КСФ. Еще в середине прошлого века было установлено, что сниже-

ние содержания нейтрофилов в периферической крови после интенсивной химиотерапии (ХТ) значительно повышает риск присоединения инфекции [13]. Как следствие, существенно возрастают затраты на лечение и снижается качество жизни пациентов. Коррекция нейтропении возможна благодаря применению Г-КСФ — человеческого белка, производимого по рекомбинантной технологии и способного поддерживать выживание и пролиферацию предшественников нейтрофилов в костном мозге. С 1990-х годов Г-КСФ широко применяется во всем мире, включая Россию. Значение этих препаратов как неперенной составляющей сопроводительной терапии в современных интенсивных протоколах лечения опухолей трудно переоценить. Фармакоэкономические исследования показали, что применение Г-КСФ снижает риск развития инфекций, особенно тяжелых, вследствие своевременной коррекции нейтропении и в итоге уменьшает потребность в повторных госпитализациях, позволяет выиграть в затратах на лечение [14]. При этом применение Г-КСФ позволяет снизить раннюю и инфекционную летальность после ХТ, обеспечивая предпосылки продления жизни, особенно для пожилых (старше 65 лет) и ослабленных пациентов [15]. Высокая стоимость референтного препарата Нейпоген® ограничивала его назначение всем нуждающимся пациентам, что косвенно способствовало снижению дозоинтенсивности ХТ и повышению риска неудачи противоопухолевого лечения [16]. Это послужило основанием для инициирования процедуры регистрации в ЕЭС биоаналогов препарата Нейпоген® после истечения срока его патентной защиты. Эти новые препараты — Зарсио®, Теваграстим® и Рациограстим® — перед получением разрешения на клиническое использование должны были пройти преclinical и затем клинический этап оценки. Конкретные результаты можно проиллюстрировать на примере биоаналога Г-КСФ Зарсио®. На первом этапе в соответствии с рекомендациями ЕМЕА препарат был подвергнут тщательному контролю на молекулярном уровне. Пептидное картирование показало сопоставимость следующих параметров — аминокислотная последовательность и расположение дисульфидных соединений частей молекулы — препарата Зарсио® и референтного образца.

В ядерном магнитно-резонансном исследовании препарат Зарсио® демонстрирует подобный референтному продукту спектр ядерного магнитного резонанса, что подтверждает сопоставимость их вторичной и третичной структур [17]. Кроме того, оба препарата показали равно высокую аффинность к рецепторам Г-КСФ на клеточной модели, что открыло возможности для клинического этапа испытаний.

В I фазе клинических испытаний в 4 перекрестных исследованиях эффективности и токсичности препарата Зарсио® по сравнению с референтным продуктом было включено 146 здоровых добровольцев (81 муж-

чина и 65 женщин). Ответ на сравниваемые препараты оценивали по увеличению абсолютного числа нейтрофилов крови (АЧН) после однократного и многократного введения препаратов в интервале доз 1–10 мкг/кг, а также по уровню миграции CD34⁺-клеток из костного мозга в периферическую кровь после их многократного введения в интервале доз 2,5–10 мкг/кг [18]. Кроме того, в этих исследованиях анализу подвергались все возможные побочные действия и формирование нейтрализующих антител. Полученные результаты показали, что и кривые увеличения содержания АЧН крови, и концентрации CD34⁺-клеток после подкожных и внутривенных однократных и многократных введений биоаналога и референтного продукта были сопоставимы. Не было также отмечено значимых различий в выраженности, тяжести и спектре побочных действий между препаратами Зарсио® и Нейпоген®.

Биоаналог Г-КСФ Зарсио® прошел испытания в контролируемом клиническом исследовании [18] у 170 пациенток, страдающих раком молочной железы II стадии высокого риска (3 %), III стадии (66 %), а также IV стадии при наличии метастазов (30 %). ХТ включала 4 цикла доксорубина 60 мг/м² и доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 нед. Препарат вводился со 2-го дня после окончания ХТ подкожно ежедневно до 14-го дня или до достижения АЧН крови $10 \times 10^9/\text{л}$. Средний период назначения Зарсио® составил 31 день (от 6 до 48 дней) в ежедневной дозе 300 мкг (30 MIU) или 480 мкг (48 MIU) в зависимости от того, была ли масса больного менее или более 60 кг. Средняя доза препарата составила, таким образом, $6,1 \pm 0,9$ мкг/кг массы тела в день (от 3,7 до 8,4 мкг/кг). Учитывая колебания доз, был проведен дополнительный анализ эффекта препарата Зарсио® в зависимости от массы тела пациента. Общая частота нейтропении III или IV степени (АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) при стратификации по массе тела и реально полученной дозе не менялась ($p = 0,66$). Всего в исследовании было зафиксировано 10 (6 %) случаев развития фебрильной нейтропении (ФН) (95 % ДИ от 2,9 до 10,6 %) – все в течение первого цикла ХТ [18]. Во время последующих циклов случаев ФН не наблюдалось. Госпитализация по причине ФН потребовалась 6 (3,5 %) больным и длительность ее составила $12 \pm 8,1$ дня. Состояние ни одной из этих пациенток не потребовало перевода в отделение интенсивной терапии. Антибиотики внутривенно получали лишь 9 (5,3 %) из лихорадивших пациентов и только 1 (0,6 %) пациент потребовал трансфузионной заместительной терапии в связи с анемией. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получавших Зарсио®, составила 1,8 дня в цикле 1 по сравнению с 7 днями в контроле без поддержки факторами роста [18]. Продолжительность тяжелой нейтропении в данном исследовании была сопоставима с данными, полученными в исследованиях препарата Нейпоген® [19, 20], хотя частота тяжелой нейтро-

пении на протяжении нескольких циклов ХТ была несколько ниже по сравнению с опубликованными данными для референтного продукта (47 % в цикле 1 для Зарсио® по сравнению с 79 % и 83 % для препарата Нейпоген®). В то же время низкую частоту тяжелой нейтропении можно объяснить гетерогенностью характеристик включенных пациентов: в исследование с препаратом Зарсио® были включены больные, не получавшие ранее ХТ и не имевшие предшествующего миелотоксического фона, в отличие от исследования сравнения, где около 20 % пациентов получали ХТ и ранее [19].

В исследовании у здоровых добровольцев [18] ожидаемые побочные действия препарата (костно-мышечная боль, лейкоцитоз, тромбоцитопения и головные боли) наблюдали с равной частотой в сравнении с Нейпогеном®. Все осложнения в основном были легкими (89 %) или умеренными (11 %) по степени тяжести. В ходе исследований серьезных нежелательных явлений не было, равно как и случаев смерти. Кроме того, анализ ожидаемых побочных действий, связанных с применением Г-КСФ, не показал различий в частоте их возникновения в зависимости от реально полученной дозы при высокой или низкой массе тела пациента.

Результаты лабораторных исследований, мониторинг жизненно важных функций и физикальное обследование подтвердили отсутствие заметных изменений в состоянии добровольцев и пациентов. В ходе клинических исследований с применением препарата Зарсио® для выявления образования антител к препарату были протестированы методом радиоиммунопреципитации в общей сложности 1060 проб сыворотки в период начального скрининга и 29 тестовых проб для подтверждающего анализа [18]. Среди них 3 пробы дали положительный результат на антитела. Эти 3 образца принадлежали здоровым добровольцам в исследовании EP06-102 и были взяты до лечения. Увеличения содержания антител к Г-КСФ в процессе терапии Зарсио® не отмечено. Не было обнаружено образования нейтрализующих антител в этих образцах сыворотки с помощью NAB-анализа. В заключение следует отметить, что ни у одного из участвующих в исследовании пациентов не было образования связывающих Rhg-CSF антител. Данные этих исследований позволили ЕМЕА разрешить применение биоаналога Г-КСФ Зарсио® для лечения пациентов в странах Евросоюза по всем показаниям, зарегистрированным для референтного препарата Нейпоген®.

С 2009 г. препарат успешно используется у онкологических и гематологических больных, что позволило в рамках расширенного фармаконадзора провести ретроспективный анализ карт пациентов после перехода с референтного препарата Г-КСФ (Нейпоген®) на биоаналог Г-КСФ (Зарсио® / Филграстим Нехал®) в широкой онкологической практике [21]. В общей сложности были оценены медицинские

документы 77 пациентов с различными новообразованиями, получавших в связи с нейтропенией после ХТ биоаналог Г-КСФ Зарсио®. Полученные данные сравнивали с результатами 25 пациентов, получавших референтный Г-КСФ в том же центре. Средний возраст пациентов в группе биоаналога Зарсио® составил 67 (20–83) лет. В этой группе 48 % пациентов получали режимы ХТ с риском развития ФН более 20 %. У большинства больных (в 52 % случаев) биоаналог Г-КСФ был назначен в качестве первичной профилактики. В остальных случаях имела место вторичная профилактика ФН. В части случаев Г-КСФ назначали при режимах ХТ с риском развития нейтропении и инфекции менее 20 %, в этих случаях причиной назначения являлись пожилой возраст и эпизоды ФН в анамнезе, равно как и другие факторы, повышающие опасность инфекции в период постцитостатической нейтропении. Проведение профилактики нейтропении у боль-

шинства пациентов оказалось успешным. ФН развилась только у 1 пациента. Выраженное снижение АЧН привело к редукции дозы цитостатиков у 5 (6,5 %) пациентов и прекращению ХТ у 2 (2,5 %) пациентов. Не было отмечено каких-либо побочных действий, выходящих за рамки стандартных осложнений при назначении Г-КСФ. Интенсивную ХТ с вероятностью развития ФН более 20 % получали только 24 % пациентов, 36 % больных получали Нейпоген® в качестве первичной профилактики. ФН развилась у 1 пациента. Редукция дозы химиопрепаратов потребовалась у 2 (8 %) пациентов, лечение было преждевременно прекращено также у 2 (8 %) пациентов.

Выводы авторов данного исследования свидетельствуют о высокой эффективности биоаналога Г-КСФ Зарсио® и доказанной эквивалентности – химической, биологической и терапевтической – по сравнению с референтным образцом.

ЛИТЕРАТУРА

- Center for Biologics Evaluation and Research (2007-10-29). "What is a biological product?" U.S. Food and Drug Administration. Retrieved 2007-12-17.
- Avidor Y., Mabejesh N.J., Matzkin H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. *South Med J* 2003;96:1174–86.
- Guide to Biological Medicines Guide to Biological Medicines http://www.europabio.org/sites/default/files/report_guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf.
- Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2008;359:613–26.
- Crommelin D.J., Bermejo T., Bissig M. et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharm. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;1:11–7.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Biosimilar Guidelines. https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curlpages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murlmenus/regulations/regulations.jsp&midWC0b01ac058002958c. Accessed October 20, 2012.
- Combe C., Tredree R.L., Schellekens H. Biosimilar epoetins: an analysis based on recently implemented European Medicines Evaluation Agency guidelines on comparability of biopharmaceutical proteins. *Pharmacotherapy* 2005;25:954–62.
- 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 (G-CSF) 2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>.
- Deechongkit S., Aoki K.H., Park S.S. et al. Biophysical comparability of the same protein from different manufacturers: a case study using Epoetin alfa from Epogen and Eprex. *J Pharm Sci* 2006;95:1931–43.
- U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on biosimilar product development. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>. Accessed October 20, 2012.
- Cri-report - Risk – Reward of Developing a Herceptin Biosimilar – A Thorough Assessment. <http://www.basearticles.com/Art/1026247/24/Crireport--Risk--Reward-of-Developing-a-Herceptin-Biosimilar--A-Thorough-Assessment.html>.
- Boven K., Stryker S., Knight J. et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2346–5398.
- Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
- Lyman G.H., Lyman C.G., Sanderson R.A. et al. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:488–93.
- Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *JCO* 2007;25:3158–67.
- Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. et al. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *JCO* 2003;21:4524–31.
- Sörgel F., Lerch H., Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. *BioDrugs* 2010;24:347–57.
- Gascon P., Fuhr U., Sörgel F. et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21:1419–29.
- Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29–35.
- Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727–31.
- Verpoort K., Möhler T.M. A non-interventional study of biosimilar granulocyte colony-stimulating factor as prophylaxis for chemotherapy-induced neutropenia in a community oncology centre. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4(6):289–93.

ОТ РЕДАКЦИИ / FROM EDITION



Уважаемые коллеги!

Продолжаем публиковать краткие лекции, которые можно назвать введением в проблему науки о наночастицах.

Нет сомнений, что достижения наномедицины – которых пока реально нет – придут, прежде всего, в теорию и практику онкологии и гематологии, что становится очевидным уже при беглом просмотре списка литературных источников. Возможности использования наночастиц изучают или на моделях опухолевого роста, или на гемопоэтических культуральных системах.

Поэтому нам кажется важным, чтобы первичное знакомство с тайнами нанонауки произошло на страницах журнала «Онкогематология». Надеемся, что эта информация найдет своих читателей. Начинаем, естественно, с участия наночастиц в процессах апоптоза – удивительного процесса жизни клеток, КОТОРЫЙ ЗАВЕРШАЕТ ИХ СУЩЕСТВОВАНИЕ, являясь феноменом запрограммированной клеточной смерти. Это тот процесс, который мечтают задержать, направить в нужное русло, ускорить или вообще отменить, и без понимания которого нельзя решать практические задачи лечения и профилактики всех болезней.

Итак, продолжаем!

Научный совет журнала
