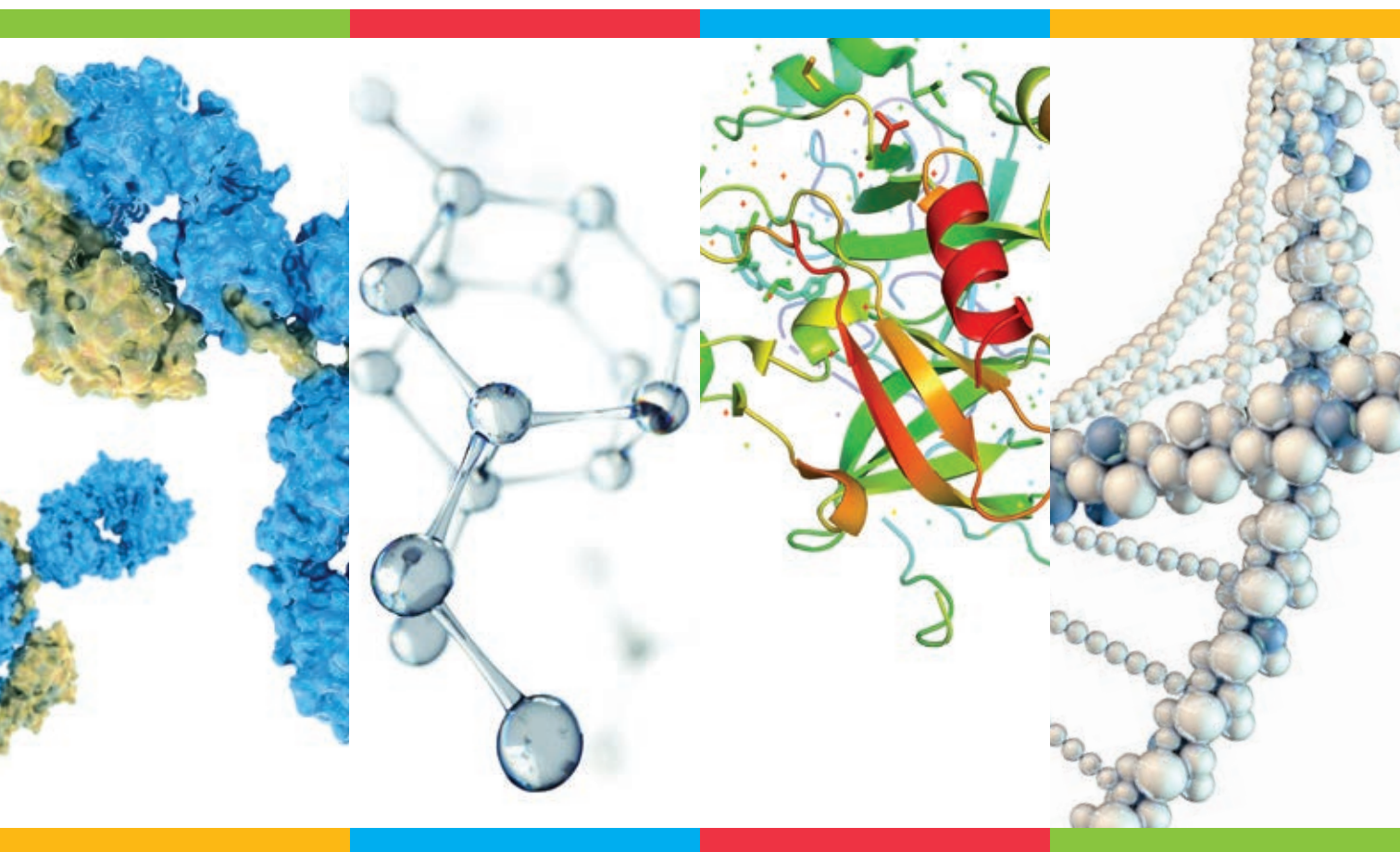


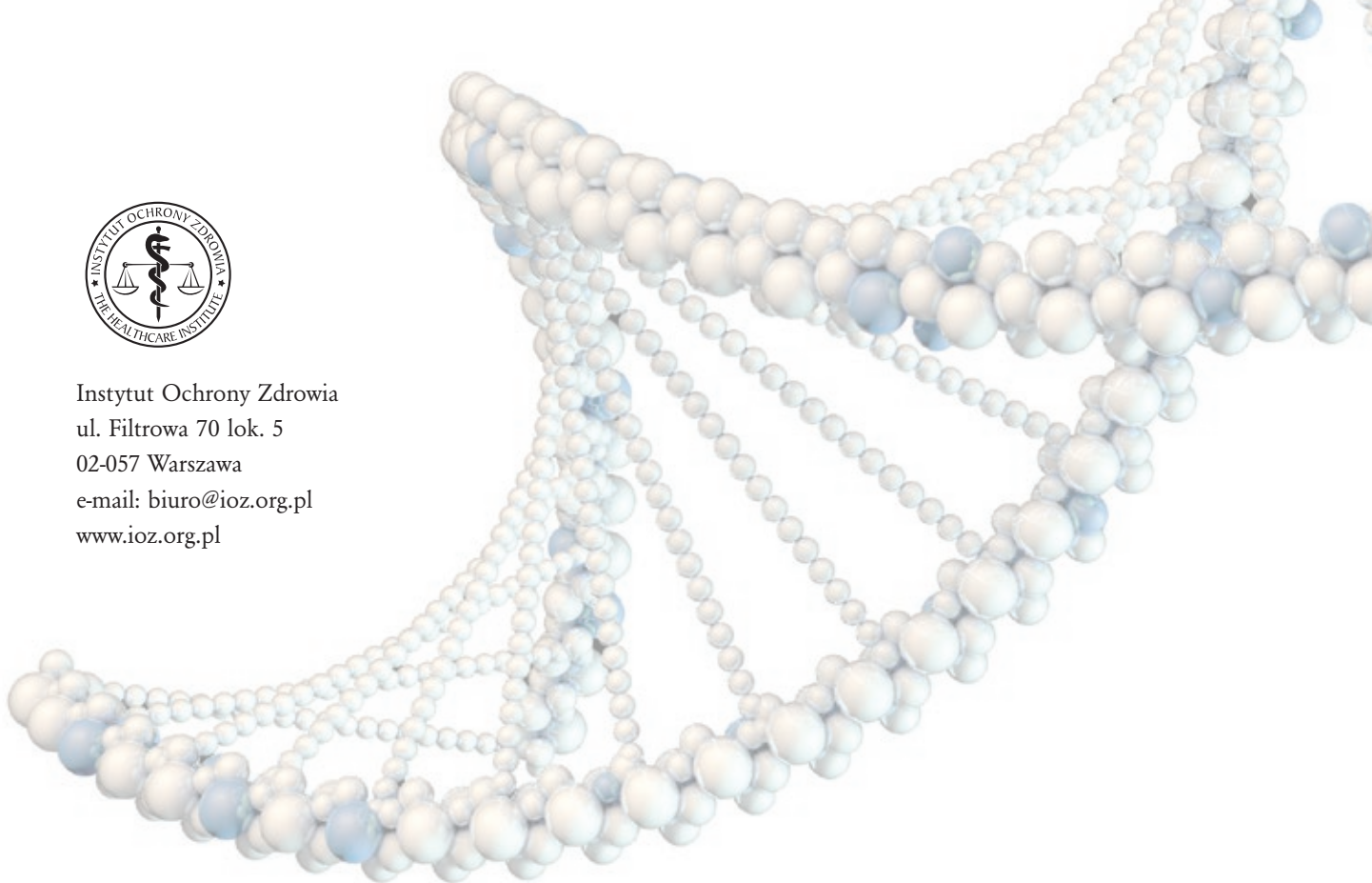
Raport ekspercki

# **Poprawa jakości i dostępności do leczenia biologicznego w Polsce – rekomendacje**





Instytut Ochrony Zdrowia  
ul. Filtrowa 70 lok. 5  
02-057 Warszawa  
e-mail: [biuro@ioz.org.pl](mailto:biuro@ioz.org.pl)  
[www.ioz.org.pl](http://www.ioz.org.pl)



ISBN 978-83-950067-3-9

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce

Wszelkie prawa zastrzeżone. Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia.

Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia.

Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.



Raport ekspercki:

# **Poprawa jakości i dostępności do leczenia biologicznego w Polsce – rekomendacje**

**Redakcja naukowa:**

dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

dr n. hum. Filip Raciborski

**Autorzy:**

dr n. med. Przemysław Rządziejewicz

dr n. med. Aleksandra Paż

mgr Wojciech Szrajber

dr n. med. Anna Felis-Giemza

Beata Ambroziewicz

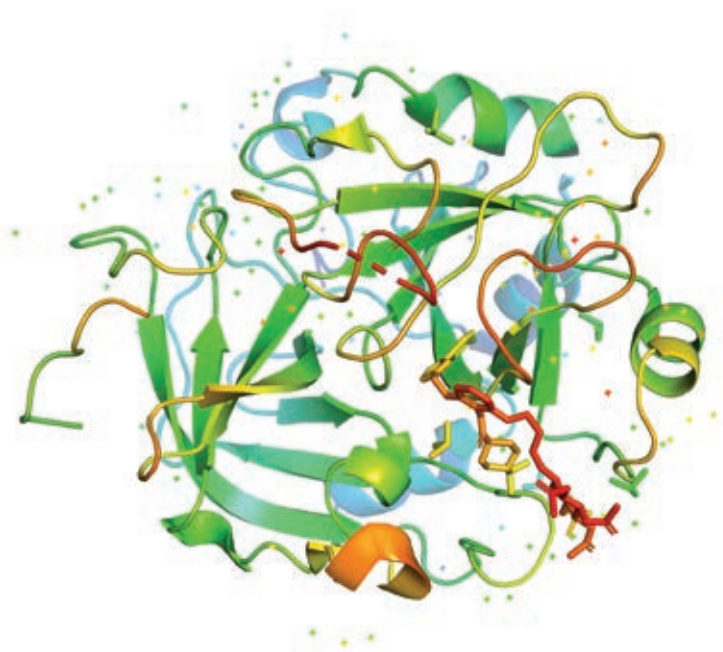
mec. Monika Duszyńska

Warszawa 2018



## Spis treści:

Wstęp .....	7
Streszczenie raportu .....	9
 1. Leki biologiczne .....	12
1.1. Definicja .....	14
1.1.1. Lek chemiczny / lek biologiczny oraz lek oryginalny / generyczny .....	14
1.1.2. Lek biologiczny referencyjny / lek biologiczny biopodobny (biosimilar) .....	15
1.1.3. Porównywalność / biopodobieństwo .....	16
1.1.4. Zastępowalność ( <i>interchangeability</i> ) / zamiana / automatyczna substytucja .....	18
1.1.5. Pozostałe istotne informacje .....	21
1.2. Mechanizm działania .....	24
1.3. Historia wynalezienia leków biologicznych .....	25
1.4. Wyjątkowość leczenia biologicznego .....	26
1.4.1. Bezpieczeństwo .....	27
1.4.2. Monitorowanie .....	27
1.5. Proces produkcji i rejestracji leków biologicznych .....	28
1.6. Przyszłość leczenia biologicznego .....	29
 2. Organizacja leczenia lekami biologicznymi w Polsce .....	30
2.1. Programy lekowe .....	31
2.2. Leczenie biologiczne z perspektywy menedżera szpitala .....	36
2.3. Leczenie biologiczne z perspektywy lekarza – decyzje terapeutyczne a regulacje systemowe ...	38
2.4. Leczenie biologiczne z perspektywy pacjenta .....	42
 3. Substytucja automatyczna leków biologicznych w wybranych państwach .....	46
Wytyczne unijne i przykłady z wybranych państw .....	48
 4. Podsumowanie i rekomendacje raportu .....	60
Wprowadzenie przejrzystych zasad dotyczących zamiennictwa leków biologicznych .....	62
Poprawa systemu nadzoru nad bezpieczeństwem leków biologicznych .....	63
Poprawa dostępności do leczenia biologicznego .....	64





## Wstęp

Prawie 100 lat minęło od odkrycia i wprowadzenia na rynek pierwszego leku biologicznego – insuliny. Bez wątpienia to jeden z największych przełomów w historii współczesnej medycyny – nagrodzony zresztą w 1923 r. Nagrodą Nobla. Jednakże dopiero rozwój biotechnologii, który nastąpił w latach 80. XX w., pozwolił na wynalezienie kolejnych leków biologicznych i gwałtowny rozwój tej grupy produktów leczniczych. O znaczeniu postępu może świadczyć przyznanie w 1984 r. kolejnej Nagrody Nobla związanej z pracą nad lekami biologicznymi (za pracę dotyczącą techniki produkcji mysich przeciwciał na podstawie hybryd).

Nie da się ukryć, że leki biologiczne to jedno z największych odkryć współczesnej medycyny, bazujące na biologii molekularnej i inżynierii genetycznej. Stanowią one bardzo zróżnicowaną kategorię, do której zaliczają się: hormony, enzymy, przeciwciała monoklonalne, produkty krwiopochodne, surowice, szczepionki. Z punktu widzenia medycyny, leki biologiczne to nowoczesna technologia otwierająca zupełnie nowe perspektywy. Natomiast dla chorych, u których tradycyjna terapia okazała się nieskuteczna (bądź niemożliwa do zastosowania), to przede wszystkim szansa na zahamowanie postępu choroby oraz powrót do normalnego życia. Leki biologiczne są obecnie z powodzeniem stosowane między innymi w: onkologii, reumatologii, gastroenterologii czy dermatologii. Niestety, z uwagi na skomplikowany proces produkcji (wytwarzanie z użyciem żywych organizmów) i znaczne nakłady związane z ich opracowaniem, koszty leczenia biologicznego są bardzo wysokie i stanowią podstawową przyczynę ograniczeń w ich dostępności. O realnej dostępności danego leku biologicznego dla pacjentów można mówić jedynie w przypadku jego refundacji. Z uwagi na koszty terapii leczenie biologiczne stanowi poważne wyzwanie dla systemu refundacji. Problem ten nie dotyczy tylko Polski, ale również krajów, gdzie nakłady na publiczną opiekę zdrowotną są nieporównywalnie wyższe. Jednakże dostępność do leczenia biologicznego w Polsce należy do najniższych w Europie. Nawet kraje o porównywalnym PKB do Polski oferują pacjentom znacznie lepszy dostęp do tej formy terapii.

Ostatnie lata przyniosły istotną nowość na rynku produktów biologicznych – leki biopodobne (tzw. biosymilary) – z którą jednak związane są spore kontrowersje. Są one tworzone na wzór oryginalnych (referencyjnych) leków biologicznych, w przypadku których wygasła już ochrona patentowa. Leki biopodobne wchodząc na rynek oferowane są zwykle w atrakcyjniejszych cenach niż leki oryginalne, co zazwyczaj prowadzi do spadku cen, a to z kolei przekłada się na oszczędności w systemie refundacji. Stąd też olbrzymia pokusa wprowadzania systemowych rozwiązań dotyczących automatycznej substytucji, czyli zamiany leku referencyjnego na biopodobny (bez informowania oraz zgody zarówno lekarza prowadzącego, jak i pacjenta). Należy jednak zauważyć, że mimo bardzo dużego podobieństwa między lekiem referencyjnym a odpowiadającym mu lekiem biopodobnym, preparaty te nie są identyczne (jak ma to miejsce w przypadku leków generycznych produkowanych przy użyciu syntezy chemicznej). Unia Europejska pozostawia krajom członkowskim wolną rękę w zakresie regulacji dotyczących substytucji leków biologicznych, ale zwraca jednocześnie uwagę, iż decyzje w tej sprawie winny być podejmowane przy udziale osoby przepisującej lek oraz pacjenta.

Wiele wskazuje na to, że przyszłością medycyny jest terapia spersonalizowana, która uwzględnia indywidualne cechy pacjenta. Stanowi to olbrzymią szansę dla leczenia biologicznego, które odgrywa w niej istotną rolę. Trendy obserwowane zarówno w krajach zachodnich, jak i Polsce, wskazują, że zapotrzebowanie na terapię biologiczną będzie w najbliższym czasie istotnie rosło. Powstaje jednak pytanie, czy system opieki zdrowotnej w Polsce jest na to przygotowany, a jeśli nie, to co należałoby zrobić. Niniejszy raport stanowi próbę odpowiedzi na to pytanie.



## Streszczenie raportu

Niniejszy raport powstał z myślą o przedstawieniu szerszemu odbiorcy usystematyzowanej wiedzy na temat leczenia biologicznego. Pośrednio może to przyczynić się do poprawy dostępności do tej formy terapii w Polsce.

W odróżnieniu od większości współcześnie produkowanych leków, które są produktami chemicznymi (pozyskiwanymi drogą syntezy chemicznej), leki biologiczne wytwarza się z wykorzystaniem żywych organizmów. Pierwsze leki należące do tej grupy (wytwarzane metodami biotechnologicznymi<sup>1</sup>) weszły na rynek w latach osiemdziesiątych XX w., natomiast od 2006 r. są dostępne również tzw. leki biopodobne (biosymilary). Leiki biopodobne można określić odpowiednikiem leków generycznych dla produktów powstających w drodze syntezy chemicznej. Nie można jednak nazwać leków biopodobnych lekami generycznymi z uwagi na pewne różnice względem referencyjnego leku biologicznego (czyli opatentowanego leku oryginalnego), które są związane z bardzo złożonym procesem produkcji.

Opracowanie i produkcja referencyjnego leku biologicznego są niezwykle kosztowne, co przekłada się na jego relatywnie wysoką cenę handlową. To z kolei wpływa na dostępność dla pacjentów. W przypadku leków biologicznych o realnej dostępności można mówić jedynie w przypadku tych znajdujących się na liście refundacyjnej i opisanych w programach lekowych. Wprowadzenie na rynek leku biopodobnego wiąże się z niższymi nakładami, a dodatkowo konkuruje on z obecnymi już na rynku lekami referencyjnymi. W konsekwencji są one oferowane w niższych cenach, co często wpływa również na obniżenie wyceny danego leku referencyjnego. To z kolei poprawia dostępność terapii biologicznej dla pacjentów.

Wejście na rynek leków biopodobnych wywołało dyskusję dotyczącą możliwości i sposobu ich zamiennictwa z lekami oryginalnymi. Należy tu jednak rozróżnić dwie sytuacje: zamiany i automatycznej substytucji. W przypadku zamiany decyzję terapeutyczną podejmuje lekarz prowadzący. Natomiast automatyczna substytucja to zastąpienie przez farmaceutę w aptece jednego leku innym (o tej samej nazwie międzynarodowej) bez wiedzy i zgody lekarza prowadzącego. W Europie (zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków – EMA) kwestie dotyczące zamiennictwa leków biologicznych są regulowane niezależnie na poziomie poszczególnych państw członkowskich. Jednakże Komisja Europejska podkreśla, że decyzja

---

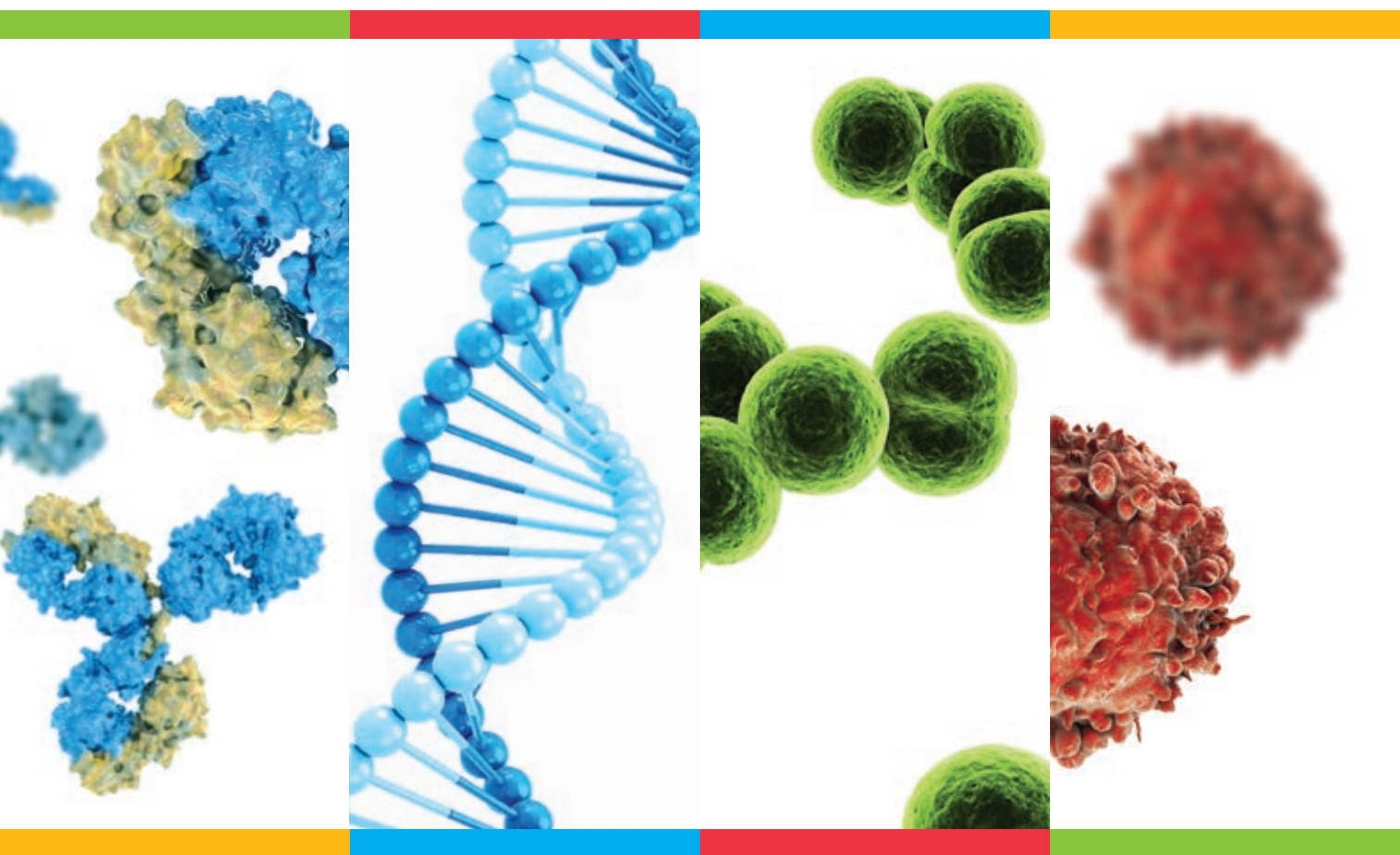
<sup>1</sup> Pierwszym lekiem biologicznym była insulina, odkryta w 1922 r.

w sprawie ewentualnego zamiennictwa leku referencyjnego na biopodobny powinna być podejmowana przez lekarza w konsultacji z pacjentem (i uwzględnieniem wszelkich krajowych zasad).

W opinii Rady Naukowej raportu kluczowe znaczenie dla poprawy jakości i dostępności do leczenia biologicznego w Polsce ma spełnienie 10 następujących postulatów:

1. Bez istotnego zwiększenia nakładów na leczenie biologiczne w Polsce nie będzie możliwe wyraźne poprawienie dostępności do tych terapii.
2. Należy zagwarantować, iż oszczędności uzyskane w systemie refundacji dzięki lekom biopodobnym zostaną wykorzystane na zwiększenie liczby pacjentów w programach lekowych oraz na objęcie refundacją nowych (innowacyjnych) leków, a także uwzględnienie zmian rejestracyjnych dotyczących zakresu wskazań.
3. Polska ustawa refundacyjna powinna wyróżniać kategorię leków biopodobnych i nie traktować ich domyślnie jak leków generycznych.
4. Jakakolwiek zamiana jednego leku biologicznego na inny (w tym również biopodobny) powinna się odbywać za zgodą lekarza prowadzącego i w porozumieniu z pacjentem.
5. Zapisy programów lekowych winny w większym stopniu uwzględniać interes i dobro pacjenta.
6. W procedurach przetargowych leki biologiczne winny być identyfikowane poprzez nazwę własną (handlową), a nie międzynarodową.
7. Procedury przetargowe nie mogą być prowadzone w sposób wymuszający automatyczną substytucję, zatem powinny uwzględniać możliwość zakupu leku na kontynuację leczenia.
8. W dokumentacji medycznej podmiotu leczniczego i pacjenta leki biologiczne winny być identyfikowane poprzez nazwę własną (handlową), a nie międzynarodową.
9. W przypadku zgłaszania wystąpienia działań niepożądanych kluczowe znaczenie ma rejestrowanie nazw handlowych (oraz numeru serii) biologicznych produktów leczniczych.
10. Należy utworzyć w Polsce wspólny rejestr medyczny leczenia biologicznego obejmujący zarówno leki referencyjne, jak i biopodobne.

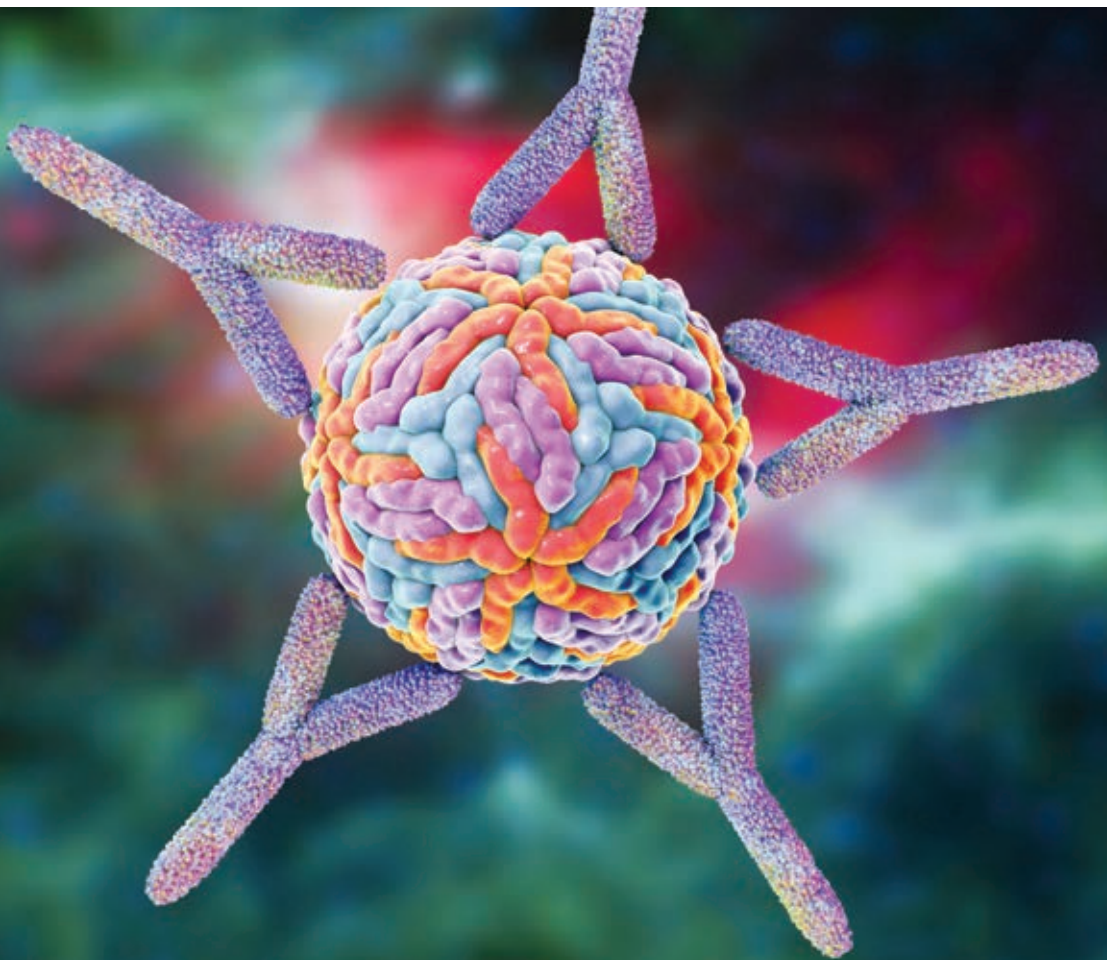
Bez realizacji powyższych postulatów nie będzie możliwe realne poprawienie jakości i dostępności do leczenia biologicznego w Polsce. Dlatego członkowie Rady Naukowej zwracają się z apelem o ich jak najszybszą implementację.



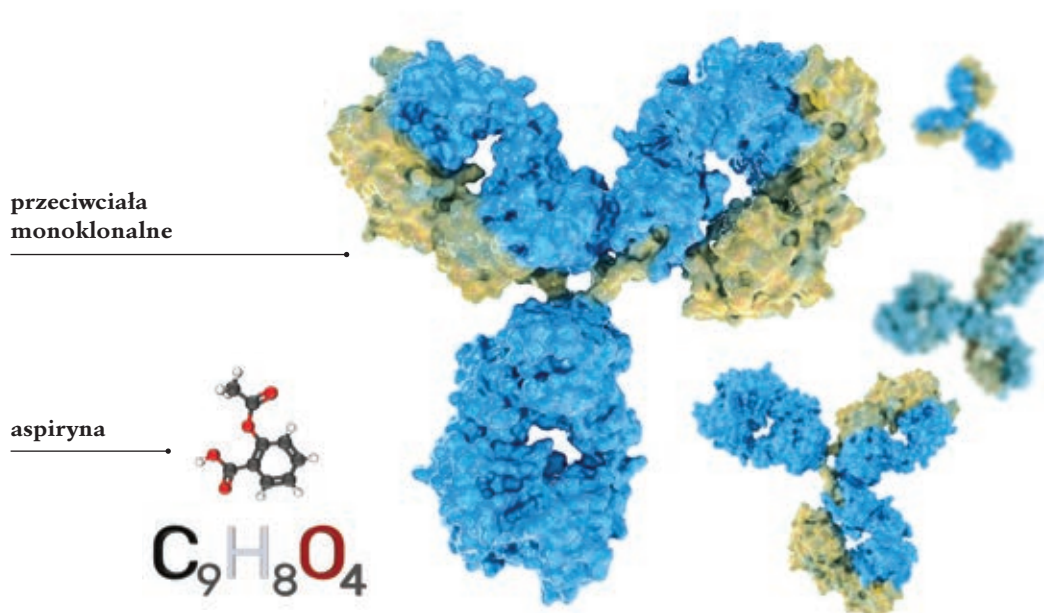
*Dr n. med. Przemysław Rzodkiewicz  
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

# 1

## Leki biologiczne



**D**użym osiągnięciem XX wieku był rozwój biotechnologii, dzięki której możliwe stało się zaprzęgnięcie żywych komórek do wytwarzania biofarmaceutyków. Pozwoliło to na produkcję na skalę przemysłową białek, takich jak: hormony, enzymy, przeciwciała monoklonalne, produkty krwiopochodne, surowice, szczepionki. Leki biologiczne otworzyły nowe możliwości leczenia wielu chorób stanowiących istotny problem zdrowotny i społeczny, w tym między innymi: cukrzycy, chorób autoimmunologicznych, reumatoidalnego zapalenia stawów, nowotworów, stwardnienia rozsianego, zawałów i udarów. Wytwarzanie tych leków było niemożliwe drogą syntezy chemicznej, a wykorzystywane w początkach XX wieku metody izolacji insuliny z odzwierzęcego materiału biologicznego nie pozwalały na zapewnienie dostępu do leczenia wszystkim tego potrzebującym. Pierwsze leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi zostały wprowadzone na rynek w latach 80., a w związku z wygasaniem praw wyłącznych od 2006 r. dynamicznie rozwija się rynek leków biopodobnych.



**Rycina 1.** Porównanie pojedynczej molekuly przeciwciała monoklonalnego i aspiryny

Źródło: FDA <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581282.pdf>



## 1.1 Definicja

### 1.1.1

#### Lek chemiczny / lek biologiczny oraz lek oryginalny / generyczny

Definicja leku biologicznego ulega zmianom wraz z rozwojem nauki. Po raz pierwszy pojęcie „lek biologiczny” pojawiło się w ustawie o tytule „Biologics Control Act” Kongresu Stanów Zjednoczonych, w której lekiem biologicznym nazwano używane w celach leczniczych wirusy, surowice i ich pochodne, toksyny i antytoksyny, szczepionki, krew i składniki krwi<sup>2</sup>. Obecnie Europejska Agencja Leków (EMA) definiuje lek biologiczny jako produkt leczniczy zawierający jedną lub więcej substancji aktywnych, produkowany metodami biotechnologicznymi lub uzyskiwany z organizmu żywego<sup>3</sup>. Według obowiązującej definicji amerykańskiej Federal Drug Administration (FDA) leki biologiczne to substancje, które są pozyskiwane od żywych organizmów – ludzi, zwierząt i mikroorganizmów, i znajdują zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób u ludzi<sup>4</sup>.

W oczach agencji regulujących, zarówno EMA, jak również FDA, leki biologiczne różnią się od tradycyjnych leków chemicznych, co znajduje wyraźne odzwierciedlenie w przepisach regulujących wymagania stawiane tym produktom w procesie dopuszczenia do obrotu. Kluczowe różnice pomiędzy lekami biologicznymi oraz lekami chemicznymi to:

- Lek chemiczny pozyskiwany jest drogą syntezy chemicznej, natomiast lek biologiczny pozyskiwany jest z organizmu żywego.
- Lek chemiczny jest małą molekułą o określonej strukturze chemicznej – w procesie syntezy możliwe jest pozyskanie dokładnie takiej samej struktury chemicznej. Leki biologiczne obejmują różnorodne produkty zarówno zawierające wiele różnych bioaktywnych substancji (preparaty krwiopochodne), jak również homogenne (rekombinowana insulina), mają złożoną strukturę, zarówno jeśli chodzi o skład preparatu, jak również molekuły. Nawet w obrębie różnych partii tego samego leku obserwowana jest pewna zmienność (np. w zakresie glikozylacji białka) wynikająca ze złożoności funkcjonowania układów biologicznych produkujących lek.
- Z uwagi na złożoność czynników wpływających na przebieg reakcji syntezy / produkcji leku chemicznego / biologicznego proces produkcji leków biologicznych wymaga kontroli znacznie większej liczby parametrów. Na przykład ze względu na termolabilność preparatu biologicznego (możliwość denaturacji białek, uśmiercenia żywych komórek) nie jest możliwa sterylizacja termiczna leków biologicznych i na każdym etapie wytwarzania

<sup>2</sup> Kingham R., Klasa G., Hessler Carver K., *Key regulatory guidelines for the development of biologics in the United States and Europe*, [w:] Wang W., Singh M. (editors), *Biological drug products: development and strategies*, 1<sup>st</sup> ed., Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2014.

<sup>3</sup> Na podstawie Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 roku w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

<sup>4</sup> <https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194516.htm>.

konieczna jest kontrola sterylności procesu. Konieczność utrzymania organizmów produkujących preparat w „dobrej kondycji” wymaga kontroli stężenia metabolitów, dostarczania substancji odżywczych, kontroli fenotypu komórek/organizmów, zapewnienie odpowiedniej temperatury, atmosfery, wilgotności itp. Pozyskanie finalnego produktu związane jest z przeprowadzeniem wieloetapowego procesu oczyszczania, izolacji np. z uwagi na immunogenność białek bakteryjnych. Każdy z etapów produkcji biofarmaceutyku wymaga szczególnej ochrony przed skażeniem, zanieczyszczeniem.

W przypadku oryginalnych leków chemicznych, na które wygasły już prawa wyłączne, na rynek wprowadzone mogą być leki generyczne. **Lekiem oryginalnym** nazywamy środek farmaceutyczny nowatorskiego producenta, po raz pierwszy dopuszczony na świecie do dystrybucji (zwykle jako lek opatentowany) na podstawie udokumentowanej skuteczności terapeutycznej, bezpieczeństwa stosowania i jakości, zgodnie z obowiązującymi regulacjami. **Leki generyczne** są natomiast odpowiednikami oryginalnego produktu leczniczego. Produkty te mają taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, postać farmaceutyczną i równoważność biologiczną jak oryginalny produkt leczniczy, potwierdzoną, jeżeli jest to niezbędne, właściwie przeprowadzonymi badaniami dostępności biologicznej<sup>5</sup>.

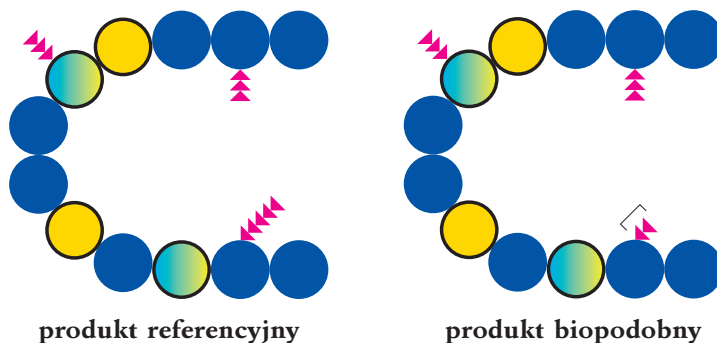
### 1.1.2

#### Lek biologiczny referencyjny / lek biologiczny biopodobny (biosymilar)

Konsekwencją złożoności preparatów biologicznych jest fakt, iż nie jest możliwe pozyskanie identycznych z oryginalnymi leków biologicznych. Niewielkie różnice w fenotypie komórek lub organizmów produkujących lek, różnice w integralności, aktywności, jakości, szybkości dzielenia się i żywotności komórek, swoistość charakterystyki metod wprowadzania DNA do komórek, warunki, w których prowadzona jest produkcja, zastosowanie metod oczyszczania itp. powodują zmiany w ostatecznym składzie preparatu. Leki biopodobne mogą się na przykład różnić od leków referencyjnych strukturą trzecio- lub czwartorzędową, rodzajem modyfikacji potranslacyjnych, a tym samym produkty te wymagają podobnej kontroli jak leki oryginalne. Z tego powodu agencje regulujące dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych zdefiniowały zupełnie nową grupę leków, a mianowicie „produkty biopodobne”, dla których opracowano odrębne wymagania w zakresie rejestracji.

W przypadku leków biologicznych mówimy zatem nie o lekach oryginalnych i generycznych, ale o biologicznym leku referencyjnym oraz leku biopodobnym (biosymilar). **Lek biologiczny referencyjny** jest to oryginalny lek opatentowany przez producenta leków innowacyjnych. Ze względu na złożoność metody wytwarzania leków biologicznych (fenotyp komórek / organizmów wytwarzających lek, metoda wprowadzania DNA, warunki produkcji, metody oczyszczania, formulacja) jest on niepowtarzalny. Lek biologiczny referencyjny stanowi pierwowzór dla leku biopodobnego.

<sup>5</sup> Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (tj. Dz.U. z 2004 r., nr 53, poz. 533 ze zm.)



**Rycina 2.** Porównanie leku referencyjnego i biopodobnego

Źródło: FDA <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm>.

**Lek biologiczny biopodobny** (biosimilar, lek naśladowczy) to lek zbliżony (podobna substancja aktywna), lecz nie identyczny w odniesieniu do leku biologicznego, który został dopuszczony do obrotu. Termin „leki biopodobne” odnosi się do leków starających się naśladować leki biologiczne, w odróżnieniu od terminu leki generyczne, który odnosi się do leków chemicznych. Leki biopodobne są biologicznymi produktami leczniczymi i objęte zostały, tak samo jak biologiczne leki referencyjne, unijną definicją prawną biologicznego produktu leczniczego. Muszą zatem spełniać identyczne wytyczne naukowe odnoszące się do biologicznych produktów leczniczych i podlegać, jak inne biofarmaceutyki, rygorystycznej ocenie na etapie rejestracji. Wymaga się, aby leki biopodobne miały tożsamy profil bezpieczeństwa i skuteczności oraz leczyły te same schorzenia co leki referencyjne, a standardy dobrej praktyki wytwarzania (GMP) były stosowane w takim samym zakresie jak w przypadku innych biologicznych produktów leczniczych.

### 1.1.3

#### Porównywalność/biopodobieństwo

**Porównywalność** (*comparability*) jest jednym z podstawowych założeń, które musi spełnić lek biopodobny. „Porównywalność” jest terminem używanym w odniesieniu do leku referencyjnego. Badania porównywalności opierają się na naukowych podstawach, a wymagania określono we wskazówkach EMA<sup>6,7,8</sup>. Zakres danych analitycznych, które należy przedstawić w celu rejestracji biopodobnych produktów leczniczych, jest wyższy niż dla leku referencyjnego, co związane jest z koniecznością przeprowadzenia dodatkowych badań potwierdzających

<sup>6</sup> Poradnik EMA dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych, EMA/940451/2011.

<sup>7</sup> Podobne biologiczne produkty lecznicze zawierające białka uzyskiwane w procesach biotechnologicznych jako substancje czynne: kwestie jakości EMA/CHMP/BWP/247713/2012.

<sup>8</sup> Podobne biologiczne produkty lecznicze zawierające białka uzyskiwane w procesach biotechnologicznych jako substancje czynne: zagadnienia pozakliniczne i kliniczne EMA/CHMP/BWP/42832/2005.



jących porównywalność leku biopodobnego. Podkreślić należy jednak, że również zmiany w procesie produkcji leku referencyjnego wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań porównywalności, a zasady naukowe leżące u podstaw badania porównywalności wymagane dla zmian procesu produkcyjnego danego biologicznego produktu leczniczego i opracowania biopodobnego produktu leczniczego są takie same. Badanie porównywalności ma na celu zweryfikowanie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leku. Badanie jakości oparte jest na metodach analitycznych. Podobieństwo, rozumiane w kategoriach jakościowych, odnosi się do aktywności biologicznej, czystości i zanieczyszczeń, właściwości fizykochemicznych i specyfikacji. Wskazówki EMA wskazują również na konieczność przeprowadzenia dokładnej specyfikacji jakościowej substancji i specyfikacji procesu produkcji, przeprowadzenia przedklinicznych badań toksykologicznych i farmakologicznych. Badania obejmować muszą również badania kliniczne (określenie parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, efektywności, bezpieczeństwa). Konieczność przeprowadzenia wielu badań wynika z faktu, iż proces produkcyjny biosymilarny jest całkowicie niezależny, można zatem oczekiwać pewnych różnic pomiędzy produktem biopodobnym a referencyjnym. Różnice te mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność, a nie da się ich przewidzieć wyłącznie na podstawie testów analitycznych.

**Biopodobieństwo** (*biosimilarity*) jest terminem prawnym, używanym w Unii Europejskiej, oznaczającym wykazanie porównywalności z referencyjnym lekiem biologicznym. Podstawą uznania biologicznego produktu leczniczego za biopodobny jest ocena, czy wnioskodawca w obiektywny, zgodny z wytycznymi opracowanymi przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/EMA sposób wykazał podobieństwo do referencyjnego leku biologicznego. Zakres wymaganych danych obejmuje:

1. Charakterystykę jakościową cząsteczki aktywnej, opartą na takich samych standardach, jakie są wymagane w odniesieniu do leku referencyjnego.
2. Wyniki badania analitycznego porównywalności parametrów jakościowych dotyczących aktywności biologicznej, czystości i obecności zanieczyszczeń, właściwości fizykochemicznych i specyfikacji.
3. Wyniki badania porównywalności przedklinicznej, a więc badania farmakologiczne i toksykologiczne *in vitro* (np. wiązanie z receptorami, przeżywalność), a jeśli badania te nie są wystarczające do potwierdzenia porównywalności, również wymagane specyfiką danego produktu, odpowiednio dobrane badania na modelach zwierzęcych (*in vivo*).
4. Wyniki badania porównywalności klinicznej (określenie parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, efektywności, bezpieczeństwa, immunogenności).

Wszystkie badania porównywalności polegają na dokładnym, jednoczesnym porównywaniu leku biopodobnego z referencyjnym produktem leczniczym w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

Każdy wniosek rejestracyjny dotyczący biopodobnego produktu leczniczego jest oceniany indywidualnie.

#### 1.1.4

### Zastępowalność (*interchangeability*) / zamiana / automatyczna substytucja

W poradniku „Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals” przygotowanym wspólnie przez EMA oraz Komisję Europejską (KE)<sup>9</sup> zwracana jest uwaga na znaczenie pojęć zastępowalności i substytucji w kontekście leków biologicznych.

**Zastępowalność** to praktyka medyczna zamiany jednego leku na inny, który powinien osiągnąć taki sam efekt kliniczny w określonych warunkach medycznych u dowolnego pacjenta z inicjatywy lub za zgodą lekarza prowadzącego. **Zamiana:** decyzja o wymianie jednego leku na inny o tym samym zakresie terapeutycznym u leczonego pacjenta, podejmowana przez lekarza prowadzącego. **Automatyczna substytucja** oznacza zastąpienie przez farmaceutę w aptece przepisanego na receptę leku innym lekiem o tej samej nazwie międzynarodowej (INN), tej samej postaci i dawce – substytucja odbywa się bez wiedzy i zgody lekarza przepisującego dany lek.

Poradnik wskazuje na to, że *każda decyzja dotycząca zmiany leku powinna być podejmowana przy udziale osoby przepisującej lek oraz pacjenta, oraz uwzględniać stanowisko danego kraju w zakresie przepisywania i stosowania leków biologicznych.* W kontekście tego zalecenia automatyczna substytucja jest rozwiązaniem nieodpowiednim dla biofarmaceutyków. Z uwagi na to, że leki biopodobne nie są identyczne z lekiem oryginalnym, a różnice mogą w indywidualnych przypadkach wpływać na efekty terapeutyczne oraz potencjalną immunogenność, zamiany leku powinny być przedyskutowane z lekarzem oraz pacjentem z uwzględnieniem jego historii choroby. *Podobnie jak w przypadku każdego leku, pracownicy służby zdrowia, przepisując leki, powinni brać pod uwagę historię choroby indywidualnego pacjenta.*

W dokumencie określono również zakres odpowiedzialności EMA oraz krajów członkowskich Unii Europejskiej. Zgodnie z przytoczonym dokumentem:

*EMA przeprowadza w oparciu o dowody naukowe analizę biopodobieństwa, analiza ta nie zawiera rekomendacji w zakresie zastępowalności leku referencyjnego przez biosymilar ani nie określa, czy lek referencyjny może podlegać zamianie lub substytucji przez biosymilar.*

*Decyzję o zezwoleniu na zamianę lub substytucję leku referencyjnego przez biopodobny podejmuje się na poziomie krajowym. Wyniki naukowych analiz w zakresie biopodobieństwa dokonane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi EMA dostępne są na stronie internetowej EMA i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji w konkretnych przypadkach.*

*W Unii Europejskiej doradztwo w zakresie praktyki przepisywania leków jest kompetencją krajów członkowskich, które to posiadają niezbędne instrumenty prawne oraz regulacje.*

Leki biopodobne muszą spełnić bardzo wysokie standardy jakościowe oraz przejść liczne badania przedkliniczne i kliniczne, różnią się jednak w niewielkim stopniu od leków referencyjnych, a zatem decyzja w sprawie wymienności jednego leku na inny, uznany za jego odpowiednik terapeutyczny w danym stanie klinicznym, powinna być podejmowana przez lekarza po konsultacji z pacjentem z uwzględnieniem jego historii choroby.

<sup>9</sup> Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals.

#### 1.1.4.1. Immunogenność leków biologicznych

Większość leków biologicznych może prowadzić do wywołania przeciwno sobie odpowiedzi immunologicznej, co spowodowane może być np. obecnością obcych białek – przykładowo mysich sekwencji aminokwasów w podstawowej strukturze leku, wyższym stopniem glikozylacji. Konsekwencją tego jest powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (*anti-drug antibodies* – ADA). Przeciwciała te mogą mieć niepożądany kliniczny wpływ na farmakokinetykę, skuteczność i/lub bezpieczeństwo. W konsekwencji u pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane. Do najczęstszych należą odczyny skórne w miejscu podania leku, infekcje górnych dróg oddechowych, grzybice, osłabienie układu sercowo-naczyniowego. Zła tolerancja leków biologicznych może objawiać się dreszczami, gorączką, bólami mięśni, utratą apetytu, nudnościami, wymiotami i biegunką. Zarówno skuteczność, jak i działania niepożądane leków biologicznych warunkowane są indywidualnymi cechami pacjenta. Do czynników mających wpływ na immunogenność preparatu można zaliczyć stan zaawansowania choroby, czynniki związane z lekiem (czynniki związane z procesem wytwarzania i samym produktem), czynniki związane z pacjentem (wiek, płeć, tło genetyczne itp.) oraz z leczeniem (leki stosowane równocześnie, droga podania itd.).

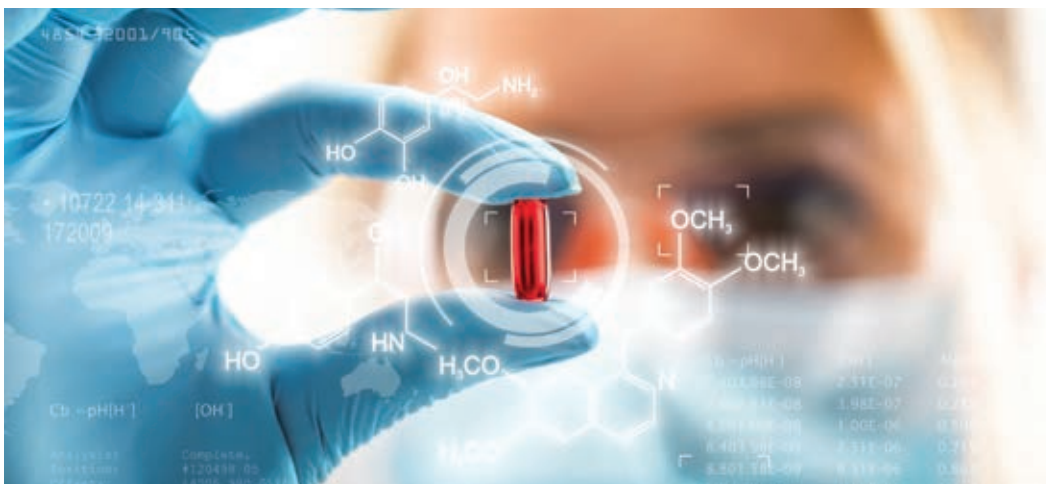
Ocena ADA jest jednym z kluczowych obszarów ocenianych podczas analizy wniosków o rejestrację leków biopodobnych. Na etapie rejestracji ryzyko immunogenności leku biopodobnego jest więc minimalizowane. Istnieje jednak wiele czynników, które mogą wpływać na różnice w immunogenności podobnych leków. Do różnic tych zaliczyć należy: zmienność sekwencji, glikozylację, zmiany formulacji, zmianę w procesie produkcyjnym, stopień oczyszczenia i obecność zanieczyszczeń, drogę podania, dawkę, długość leczenia, indywidualne cechy i predyspozycje pacjenta, różny rozmiar cząstek, różnice w rozpuszczalności, mikroheterogeniczność, nieznane czynniki<sup>10</sup>. Różne leki biologiczne wykazują właściwości immunogenne, chociaż w różnym stopniu. Problem immunogenności nie ogranicza się jednak jedynie do leków biologicznych i wiele prostych substancji chemicznych również może być immunogennych.

#### 1.1.4.2. Bezpieczeństwo

Immunogenność jest głównym problemem wpływającym na bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych. Firmy produkujące leki biologiczne mają obowiązek prowadzenia badań porejestracyjnych, dzięki którym możliwe jest wykrycie rzadkich lub odległych w czasie działań niepożądanych. Prawo dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stanowi, że obecnie dopuszczenie do obrotu może być przyznane jedynie pod warunkiem przeprowadzenia badań bezpieczeństwa leków po dopuszczeniu do obrotu (PASS) i/lub skuteczności leków po dopuszczeniu do obrotu (PAES)<sup>11</sup>. Z tego powodu wszystkie leki biologiczne referencyjne i biopodobne mają bardzo szczegółowy indywidualny program zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan* – RMP). Celem tego dokumentu jest, poza cha-

<sup>10</sup> Klein A.V., Wang J., Feagan B.G., Omoto M., *Biosimilars: State of Clinical and Regulatory Science*, „J Pharm Pharm Sci.” 2017;20(1):332–348.

<sup>11</sup> Dyrektywa 2010/84/EU, Rozp. (EU) 1235/2010.



rakterystyką profilu bezpieczeństwa konkretnego produktu leczniczego, także zaplanowanie dalszych działań służących pogłębieniu wiedzy o zagrożeniach, jakie ten produkt leczniczy stwarza oraz identyfikacja działań ograniczających to ryzyko. Przeprowadzenie tej analizy z populacyjnego punktu widzenia umożliwia identyfikację grup pacjentów, w których korzyści ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad ryzykiem, oraz grup pacjentów, które nie powinny stosować danego leku. Oczekuje się, że biopodobny produkt leczniczy oraz odpowiedni referencyjny produkt leczniczy mają tożsame profile bezpieczeństwa.

#### 1.1.4.3. Monitorowanie

Zgodnie z prawem każda firma farmaceutyczna musi mieć wdrożony system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (RMP). System ten wykorzystywany jest do bieżącej analizy bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów medycznych i do wykrywania jakichkolwiek zmian w zakresie stosunku korzyści do ryzyka. System ten podlega kontroli przez organy nadzoru. Obowiązek przedstawienia RMP jest jednym z wymogów rejestracji zarówno leku biologicznego, jak i biopodobnego. RMP opisuje także wszelkie kroki, jakie firma zamierza wdrożyć w celu minimalizacji ryzyk związanych ze stosowaniem produktu leczniczego oraz pomiarem jego skuteczności w praktyce klinicznej. Grupa leków biologicznych podlega zatem dodatkowemu monitorowaniu. Ma to na celu umożliwienie porównania profilu bezpieczeństwa leków biologicznych z lekami do nich biopodobnymi, a także ocenę, czy reakcje niepożądane nie są wynikiem wad poszczególnych serii produktów. Konieczność ta wynika wprost z przepisów prawa europejskiego: *Państwa członkowskie za pośrednictwem metod zbierania informacji oraz, gdzie to konieczne, przez kontrolę raportów o podejrzewanych działaniach niepożądanych, powinny zapewnić przedsięwzięcie wszelkich koniecznych środków w celu właściwej identyfikacji jakiegokolwiek biologicznego produktu leczniczego przepisanego, podanego lub sprzedanego na ich terytorium, który jest przedmiotem zgłoszenia o możliwym działaniu niepożądanym z uwzględnieniem nazwy produktu leczniczego (...) i numeru serii<sup>12</sup>.*

### 1.1.5

#### Pozostałe istotne informacje

##### 1.1.5.1. Nazwa międzynarodowa (INN), nazwa handlowa (generyczna)

Odpowiednie nazewnictwo leków ma kluczowe znaczenie w przejrzystej identyfikacji leku, który ma zostać wydany pacjentowi. Zgodnie z obowiązującym prawem, w szczególności art. 44 pkt 1 i 2 ustawy refundacyjnej, farmaceuci w aptekach otwartych są zobligowani do informowania i proponowania pacjentom tańszych odpowiedników/zamienników leków przepisanych na receptę. Użycie nazwy międzynarodowej na receptę ułatwia zatem prowadzenie substytucji. Używanie nazwy międzynarodowej znajduje również uzasadnienie w stosunku do leków, które występują pod wieloma różnymi nazwami handlowymi, na co wskazują przepisy dyrektywy 2012/52/UE<sup>13</sup>, które stwierdzają: *Należy zatem podawać nazwę zwyczajową produktów leczniczych, aby ułatwić prawidłową identyfikację produktów sprzedawanych w Unii pod różnymi nazwami handlowymi oraz produktów, które nie są sprzedawane we wszystkich państwach członkowskich. Jako nazwy zwyczajowej należy używać międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia lub, w przypadku braku takiej nazwy, powszechnej nazwy zwyczajowej.*

W kontekście opisanego wcześniej problemu automatycznej substytucji niezwykle istotne jest stanowisko Komisji w kwestii nazewnictwa leków biologicznych. Zgodnie z tymi wytycznymi stwierdza się wprost, że powinno się używać wyłącznie nazwy handlowej produktu *w celu zapewnienia jasnej identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, określonych w pkt 3.2.1.1. lit.b) załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi*, ze względu na szczególne cechy tych produktów lub w celu identyfikacji innych produktów leczniczych, o ile przepisująca je osoba uzna to za konieczne ze względów medycznych. W ten sposób Komisja Europejska podkreśliła wyjątkowy charakter leków biologicznych. Rekomendacja stosowania nazwy handlowej biologicznego produktu leczniczego jest wyjątkiem od stosowanego powszechnie nazewnictwa leków opierającego się na nazwie substancji czynnej (INN) zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia. Stosowanie nazw zwyczajowych umożliwia substytucję leków. Użycie nazwy handlowej indywidualizuje produkt, uniemożliwiając jednocześnie zamianę.

##### 1.1.5.2. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii – działanie niepożądane

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii to ogół działań związanych z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem i zapobieganiem niepożądanym działaniom lub innym problemom, które są związane z lekami. Obejmuje on procedury kontroli bezpieczeństwa, którym poddawane są leki przed, w trakcie i po zakończeniu procedury rejestracyjnej przez organy nadzoru, mające na celu wykrywanie, ocenę i zrozumienie profilu korzyści do ryzyka dla

<sup>13</sup> Dyrektywa 2012/52/UE ustanawiająca środki ułatwiające uznawanie recept lekarskich wystawionych w innym państwie członkowskim.



danego produktu leczniczego. Nadzór obejmuje wszystkie aspekty zarządzania cyklem życia leków w odniesieniu do bezpieczeństwa. Zgodnie z prawem obowiązującym w Unii Europejskiej podmiot odpowiedzialny jest prawnie zobowiązany do ciągłego gromadzenia danych i zapewnienia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Informacje od podmiotu odpowiedzialnego przekazywane są właściwym instytucjom państwowym, które – jeśli uznają za konieczne – mogą zażądać dalszych badań, w tym badań formalnych. Zestaw wytycznych w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP) przyjęty został przez EMA w 2012 r.<sup>14</sup>. Zestaw czynności i działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii składa się na system zarządzania ryzykiem.

#### **1.1.5.3. System zarządzania ryzykiem**

Celem zarządzania ryzykiem jest ocena, czy korzyści ze stosowania produktu / grupy produktów przeważają z dużym prawdopodobieństwem nad zagrożeniami w odniesieniu do konkretnego pacjenta i całej populacji, dla której produkt leczniczy jest przeznaczony. Badania w ramach programu badań porejestracyjnych i planów zarządzania ryzykiem, projektowane są w ten sposób, aby można było zidentyfikować rzadko występujące działania niepożądane związane z danym lekiem. Wymaga to zbierania danych przez dłuższy czas dla licznej grupy pacjentów.

Plan zarządzania ryzykiem jest dokumentem, który pod wpływem nowych faktów lub zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu biologicznego może ulegać modyfikacjom. Kształt oraz zakres czynności i działań nadzoru zawartych w planie określa moduł V wytycznych w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP). Standardowo dokument składa się z 7 części, które umożliwiają uwzględnienie specyfik różnych rodzajów produktów leczniczych. Podstawową zasadą tworzenia planu jest dostosowanie go w sposób proporcjonalny do zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń i konieczności uzupełniania danych, które są w trakcie zbierania. Zapewnienie optymalnego współczynnika korzyści do ryzyka możliwe jest do uzyskania poprzez zwiększenie korzyści lub przez ograniczenie ryzyka. Analiza danych zbieranych w ramach RMP często wymaga zaangażowania wielu specjalistów, takich jak: toksykologów, farmakologów, lekarzy praktycy, badaczy kliniczni, epidemiologów, specjalistów od nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

#### **1.1.5.4. Definicja zamiennika**

Możliwość zamiany oryginalnych produktów leczniczych na tańsze odpowiedniki charakteryzujące się zawartością tej samej substancji aktywnej, w tej samej ilości i w tych samych postaciach leku o porównywalnych parametrach, pozwala na poczynienie oszczędności zarówno w skali budżetu państwa (w przypadku refundacji), jak i budżetów gospodarstw domowych (w przypadku zakupów finansowanych w 100% z prywatnych środków). Zasady dotyczące zamienności są różnie definiowane:

Według EMA lek generyczny to lek, który opracowano w taki sposób, aby uzyskać podobieństwo do leku już zarejestrowanego („leku referencyjnego”). Lek generyczny zawiera taką samą ilość substancji czynnej co lek referencyjny, i stosuje się go w takiej samej dawce (takich samych dawkach) do leczenia takiej samej choroby (takich samych chorób) co lek referencyjny. Nazwa takiego leku, jego wygląd (np. kolor lub kształt) i opakowanie mogą jednak różnić się od nazwy, wyglądu i opakowania leku referencyjnego<sup>15</sup>. Za leki generyczne nie są uważane leki biopodobne w przypadku których: *Decyzję o zezwoleniu na zamianę lub substytucję leku referencyjnego przez biopodobny podejmuje się na poziomie krajowym. Wyniki naukowych analiz w zakresie biopodobieństwa dokonane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi EMA dostępne są na stronie internetowej EMA i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji w konkretnych przypadkach.*

Amerykańska FDA problem oceny równoważności leków generycznych rozwiązała, publikując doroczny dokument o tytule „Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations” potocznie nazywany „Orange Book”<sup>16</sup>. Dokument ten stanowi spis leków uważanych przez FDA za bezpieczne i skuteczne. Każdy lek generyczny obecny w spisie zawiera dwuliterowy kod kategoryzacji określający, czy dany preparat może, czy też nie zostać uznany za równoważny. Podstawowa klasyfikacja dotyczy dwóch zasadniczych kategorii: A i B. Kategoria A obejmuje leki uznane za terapeutycznie równoważne. Kategoria ta dzieli się na dwie podgrupy: leki, dla których równoważność biologiczna nie stanowi problemu; leki, dla których równoważność z lekiem referencyjnym została potwierdzona odpowiednimi badaniami in vivo lub/i in vitro; Kategoria B obejmuje leki, które nie są równoważne z innymi preparatami. Analogiczne opracowanie publikowane jest dla leków biologicznych i nosi tytuł „Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations”, a potocznie określane jest jako „Purple Book”. W opracowaniu tym wyróżniono dwie kategorie leków: biosymilary (leki podobne do leku referencyjnego) oraz zamienniki leki biologiczne (leki, które wykazują identyczne działanie jak lek referencyjny u każdego pacjenta)<sup>17</sup>. Obecnie (stan na czerwiec 2018) nie wpisano ani jednego leku w kategorii leków zamiennych (*interchangeable*).

Polska ustawa refundacyjna definiuje zamiennik jako produkt leczniczy, który musi być objęty refundacją, mieć tę samą nazwę międzynarodową, tę samą dawkę, tę samą postać farmaceutyczną, która nie powoduje różnic terapeutycznych oraz to samo wskazanie terapeutyczne<sup>18</sup>. Ustawa nie odróżnia leków biologicznych od chemicznych, w efekcie czego leki biopodobne traktowane są tak samo jak leki generyczne.

<sup>15</sup> Pytania i odpowiedzi na temat leków generycznych EMA/393905/2006 Rev. 2.

<sup>16</sup> Orange Book Annual Edition – 37th Edition.

<sup>17</sup> CBER List of Licensed Biological Products; CDER List of Licensed Biological Products.

<sup>18</sup> Art. 44 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696).

## 1.2

### Mechanizm działania

Leki biologiczne stanowią bardzo zróżnicowaną grupę preparatów, do której zaliczają się hormony, enzymy, przeciwciała monoklonalne, produkty krwiopochodne, surowice, szczepionki. Struktura leków biologicznych jest bardzo złożona zarówno pod względem wielkości cząsteczek występujących w preparacie, jak również składu samego preparatu, na który wpływ mają np. warunki oczyszczania. Ze względu na dużą różnorodność oddziaływania leków biologicznych na organizm również nie da się ich ująć w jedną kategorię, np.:

- Białka rekombinowane (takie jak hormony, enzymy) – naśladują funkcje prawidłowych białek ludzkich, kontrolują homeostazę, oddziałują humoralnie na tkanki, odtwarzają aktywność hormonalną lub enzymatyczną.
- Przeciwciała monoklonalne – ich działanie polega na wiązaniu i unieczynnieniu określonych białek, eliminacji liganda; blokadzie miejsca wiążącego ligand na receptorze; modyfikacji aktywności receptora lub blokadzie jego dimeryzacji oraz na modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, np. wskutek cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza.
- Produkty krwiopochodne – służą uzupełnieniu niedoboru składników krwi bez trwałej modyfikacji organizmu biorcy lub ustanowieniu w organizmie biorcy wytwarzania komórek i ich produktów trwale zmieniając organizm biorcy.
- Surowice odpornościowe – wywołują bierny typ odpowiedzi immunologicznej na obecność wrogich antygenów.
- Szczepionki – stymulują wytworzenie pamięci immunologicznej.



**Rycina 3.** Rodzaje leków biologicznych

Źródło: <https://www.slideshare.net/robpuopolo/061713-biological-product-fda-basics-webinar-2>.



### 1.3

## Historia wynalezienia leków biologicznych

Historia leczenia biologicznego zaczęła się w 1920 r., kiedy to młody 29-letni wykładowca University of Western Ontario Frederick Banting, przygotowując się do wykładu, przeczytał artykuł opisujący rzadki przypadek kamienia trzustkowego. Praca zainspirowała wykładowcę, który wpadł na pomysł izolacji wyciągu trzustkowego, który mógłby być zastosowany w leczeniu cukrzycy. Ze swoim pomysłem Frederick Banting zgłosił się do wybitnego fizjologa specjalizującego się w badaniu trzustki, profesora Johna Macleoda z uniwersytetu w Toronto. Początkowo profesor Macleod nie traktował poważnie niemającego żadnych kwalifikacji badawczych pasjonata, jednak jego upór i konsekwencja zaowocowały zgodą profesora na przeprowadzenie badań pilotażowych. W projekt zaangażowany został również Charles Best, asystent profesora Macleoda, który miał już spore doświadczenie w pracach badawczych. Pilotażowe badania trwające kilka miesięcy przyniosły obiecujące wyniki, które zaskoczyły profesora Macleoda. Izolowane przez badaczy wyciągi z trzustki powodowały obniżenie stężenia glukozy we krwi psów. Do grupy badawczej dołączono biochemika Jamesa Collipa. Jego rolą miało być pozyskanie bardziej czystego ekstraktu, który mógłby być wykorzystany w badaniach z udziałem ludzi. Wkrótce przeprowadzono próby kliniczne, w których uzyskano znaczne obniżenie poziomu glukozy we krwi pacjentów chorych na cukrzycę, a profesor Macleod obwieścił całemu światu odkrycie insuliny i jej efektu terapeutycznego. Był to rok 1922. Doniosłe odkrycie zostało docenione już w październiku 1923 r., kiedy to Komitet Noblowski zdecydował o przyznaniu Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny Bantingowi oraz Macleodowi<sup>19</sup>. Pierwszym lekiem biologicznym była zatem insulina, którą przez niemal sześćdziesiąt lat od odkrycia izolowano z tkanek zwierząt.

Kolejnym kamieniem milowym na drodze rozwoju terapii biologicznych było również odkrycie związane z insuliną. W 1978 r. naukowiec firmy Genentech Dennis Kleid zwiedzał fabrykę insuliny w stanie Indiana należącą do Eli Lilly i uświadomił sobie, jak problematyczne jest zapewnienie pacjentom dostępu do insuliny. Aby zabezpieczyć potrzeby tylko amerykańskiego rynku, zabijano 56 milionów zwierząt rocznie. Mała firma zatrudniająca kilkanaście osób postanowiła zawalczyć o kontrakt z Eli Lilly. Opracowanie biotechnologicznej procedury produkcji insuliny przez bakterie *Escherichia coli* z rekombinowanego DNA udało się po roku intensywnych badań prowadzonych dniem i nocą. Już w 1979 r. ukazała się praca opisująca dokonane odkrycie<sup>20</sup>. Humulina (bo tak nazwano rekombinowaną insulinę) była pierwszym lekiem biotechnologicznym i wprowadzona została na rynek w 1982 r.

Równolegle z pracami nad rekombinowaną insuliną trwały badania nad przeciwciałami. W 1975 r. w czasopiśmie „Nature” ukazała się przełomowa praca autorstwa Köhlera i Milsteina opisująca technikę produkcji mysich przeciwciał na podstawie hybrydom (fuzji mysich

<sup>19</sup> M. Bulc, *Insulina - fascynująca historia jej odkrycia*. [<http://wet.uwm.edu.pl/wiedza-ogolna/arttykul/insulina-fascynujaca-historia-jej-odkrycia/>].

<sup>20</sup> Goeddel D.V., Kleid D.G., Bolivar F., Heyneker H.L., Yansura D.G., Crea R., Hirose T., Kraszewski A., Itakura K., Riggs A.D., „Proc. Natl. Acad. Sci.” USA 1979 Jan; 76(1):106-10.

limfocytów B z komórkami nowotworowymi)<sup>21</sup>. Köhler i Milstein za swoje odkrycie zostali uhonorowani w 1984 r. Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny. Zaledwie 10 lat po tym odkryciu Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała pierwsze przeciwiało monoklonalne Muromab-CD3 (ortoklon OKT3) ze wskazaniem w leczeniu ostrej reakcji odrzucania przeszczepu nerki, wątroby i serca.

Kolejne lata przynoszą coraz bardziej dynamiczny rozwój leków biologicznych: w 1985 r. wprowadzony zostaje na rynek hormon wzrostu, w 1986 r. interferon alfa, w 1987 r. tkankowy aktywator plazminogenu, a w 1989 r. erytropoetyna alfa. Podsumowując, w latach 1981–2013 FDA zarejestrowała 91 nowych leków biologicznych<sup>22</sup>.

## 1.4

### Wyjątkowość leczenia biologicznego

Za wyjątkową cechę leków biologicznych uznać należy złożoność struktur, które produkowane są w procesach biotechnologicznych. Częsteczki aktywne pozyskiwane w procesie biotechnologicznym swoją wielkością i stopniem skomplikowania wielokrotnie przekraczają najtrudniejsze w syntezie związki chemiczne i bez wykorzystania metabolicznej maszynierii żywego organizmu ich pozyskanie innymi metodami byłoby niemożliwe. Dzięki rozwojowi biotechnologii możliwa jest więc produkcja coraz bardziej skomplikowanych substancji



<sup>21</sup> Köhler G., Milstein C., *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*, „Nature” 1975 Aug 7;256(5517):495-7.

<sup>22</sup> Kinch M.S., *An overview of FDA-approved biologics medicines*, „Drug Discov Today.” 2015 Apr;20(4):393-8.

o właściwościach bioaktywnych. Kolejnym wyróżnikiem leków biologicznych są wysokie wymagania co do kontroli jakości procesu wytwarzania leków oraz wymogi prawne w zakresie monitorowania bezpieczeństwa.

### 1.4.1

#### Bezpieczeństwo

Ograniczenia w naszym zrozumieniu całości procesów metabolicznych powodują, iż nie znamy wszystkich czynników mających wpływ na proces produkcji biofarmaceutyków, a tym samym nie mamy pewności, iż kontrolujemy wszystkie aspekty ich produkcji. Nawet niewielkie zmiany w procesie produkcyjnym mogą powodować zmianę parametrów uzyskiwanego produktu i powodować konieczność przeprowadzenia badań porównywalności. Ze względu na to, że nie jest możliwe stworzenie leku identycznego z referencyjnym, produktom biopodobnym stawiane są wysokie wymagania rejestracyjne, porównywalne do leków referencyjnych. Zapewnianie bezpieczeństwa leków biologicznych nie ogranicza się do wysokich wymagań rejestracyjnych, ale obejmuje również obowiązek monitorowania działań niepożądanych i skuteczności leczenia. Warunkiem rejestracji zarówno leku referencyjnego, jak również biopodobnego jest przedłożenie przez podmiot odpowiedzialny planu zarządzania ryzykiem, którego celem jest identyfikacja wszelkich podejrzanych działań niepożądanych (niepożądanych skutków ubocznych) oraz zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

### 1.4.2

#### Monitorowanie

Podmioty odpowiedzialne za dany lek biologiczny zobowiązane są do utworzenia systemu monitorowania działań niepożądanych swoich leków. W ramach systemu ciągłej analizy poddane muszą być ryzyka oraz korzyści wynikające ze stosowania zarejestrowanego leku. Monitoring ten jest częścią „nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii”.

Istotnym elementem w monitorowaniu terapii z wykorzystaniem leków biologicznych jest partnerstwo pomiędzy lekarzem a pacjentem. Pacjent powinien być traktowany przez lekarza podmiotowo, tzn. powinien być zaangażowany w podjęcie decyzji dotyczącej leczenia biologicznego, co wymaga rzeczowej dyskusji na temat wszelkich możliwości leczenia. Pacjentom powinno się wytłumaczyć działanie leku oraz uświadomić możliwe skutki niepożądane jego stosowania. Powinni oni być również uświadomieni co do istotności prawidłowego przyjmowania leku i uważnie monitorować swoje reakcje. Mają prawo mieć pełne informacje dotyczące nazwy handlowej (marki) leku, międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy leku (INN), która jest nazwą substancji czynnej, nazwy wytwórcy i numeru serii przepisanego leku. W celu łatwiejszej identyfikacji produktów leczniczych, które objęte są dodatkowym monitoringiem, warto uświadamiać pacjentów o oznaczeniu takich produktów odwróconym czarnym trójkątem<sup>23</sup>.

<sup>23</sup> „Co musisz wiedzieć o biopodobnych produktach leczniczych?”, Informacja na temat uzgodnionego stanowiska, Komisja Europejska, 2013.

## 1.5

### Proces produkcji i rejestracji leków biologicznych

Leki biologiczne produkowane są metodami biotechnologicznymi lub uzyskiwane z organizmu żywego. Do produkcji biotechnologicznej wykorzystuje się żywe układy (komórki roślinne lub zwierzęce, bakterie, wirusy i drożdże) oraz nowoczesne technologie. Bardzo często rozpoczęcie produkcji poprzedzone jest modyfikacją linii komórkowych metodami inżynierii genetycznej, dzięki której możliwe jest wbudowanie w ich genotyp ludzkiego DNA kodującego ludzkie białko, które następnie izolowane jest z bioreaktora. Ze względu na konieczność modyfikacji genetycznych każdy wytwórca ma własne unikatowe linie komórkowe i opracowuje własne (unikatowe) procesy produkcyjne. Wraz z upływem czasu właściwości linii komórkowych mogą się stopniowo zmieniać, dlatego potrzebna jest kontrola fenotypu produkujących lek organizmów. Żywe organizmy są wrażliwe na warunki środowiska, np. wzrost stężenia metabolitów lub stężenie substancji odżywczych w bioreaktorze, temperaturę, ciśnienie, wilgotność, gęstość komórek w hodowli itp. dlatego utrzymanie linii komórkowych w dobrej kondycji jest ważnym zadaniem. Wyprodukowany lek wymaga usunięcia zanieczyszczeń. Proces oczyszczania uzależniony jest od rodzaju substancji będącej produktem i często przebiega wieloetapowo. Ostatnim etapem produkcji jest wytworzenie finalnej formulacji.

Wymagania związane z procesem rejestracji leku biologicznego zależą od rodzaju preparatu. Procedury rejestracyjne opisują dokumenty, takie jak: Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz Rozporządzenie 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do



celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków. Dane przedłożone do celów rejestracji powinny odpowiadać standardom definiowanym przez EMA w postaci wytycznych. Leki produkowane z wykorzystaniem technologii, takich jak: rekombinacja DNA, transfekcja komórek eukariotycznych, prokariotycznych w tym ssaczych, hybrydomy, przeciwciała monoklonalne obligatoryjnie podlegają rejestracji w procedurze wspólnotowej. Zakres wymaganych danych niezbędnych do rejestracji leku biologicznego obejmuje: charakterystykę jakościową cząsteczki aktywnej (parametry jakościowe odnoszące się do aktywności biologicznej, czystości i obecności zanieczyszczeń, właściwości fizykochemicznych i specyfikacji), wyniki badań przedklinicznych w zakresie badań farmakologicznych i toksykologicznych *in vitro* oraz, o ile potrzebne, badań na modelach zwierzęcych (*in vivo*), wyniki badań klinicznych (określenie parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, efektywności, bezpieczeństwa, immunogenności), opis systemu zarządzania ryzykiem. Od 2003 r. istnieje specjalna ścieżka prawna i regulacyjna do opracowywania i rejestracji leków biopodobnych. Ogólne zasady opracowywania leków i ich analizy stosują się do leków biopodobnych w takim samym zakresie jak do referencyjnych leków biologicznych. Każdy przypadek jest jednak oceniany indywidualnie, a ostateczny kształt procedury rejestracyjnej zależy od skrupulatnej analizy podobieństwa leku referencyjnego oraz biosymilaru.

## 1.6 Przyszłość leczenia biologicznego

Na przestrzeni ostatnich lat obserwowany jest stopniowy wzrost liczby rejestrowanych leków biologicznych oraz biosymilarów. Postęp technologiczny otwiera nowe możliwości rozwoju leczenia biologicznego. Uważa się, że przyszłością medycyny jest terapia spersonalizowana uwzględniająca indywidualne cechy pacjenta. Rozwój tej gałęzi medycyny wymaga postępu w wielu obszarach, jednym z obszarów będącym filarem medycyny spersonalizowanej jest właśnie leczenie biologiczne. Produkcja przeciwciał monoklonalnych z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej może pozwolić na opracowanie przeciwciał rozpoznających w sposób precyzyjny antygeny komórek nowotworowych oraz szukanie nowych molekularnych celów terapeutycznych. Przewiduje się, że rozwój diagnostyki genetycznej już wkrótce umożliwi uwzględnienie przy wyborze terapii predyspozycji genetycznych, zwiększając bezpieczeństwo i efektywność terapii, uwzględniając np. aspekty immunogenności leków biologicznych. Rozwój technik inżynierii genetycznej otwiera z kolei szanse na opracowywanie założeń terapii genowych polegających na wprowadzeniu modyfikacji genetycznych w dorosłym organizmie.



*Dr n. med. Aleksandra Paż  
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

## 2 Organizacja leczenia lekami biologicznymi w Polsce





## 2.1

### Programy lekowe

---

Większość leków biologicznych w Polsce jest dostępna w ramach programów lekowych. Program lekowy to świadczenie gwarantowane. Pacjenci zakwalifikowani do programów lekowych są leczeni bezpłatnie. Program lekowy umożliwia zastosowanie innowacyjnych, kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych.

Programy lekowe opracowuje minister zdrowia, a wdraża i finansuje Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ceny leków, stosowanych w ramach programów są cenami urzędowymi. O włączenie danego leku do programu wnioskuje firmy farmaceutyczne. Decyzję w tej sprawie wydaje minister zdrowia. Leki do programów kwalifikowane są na podstawie analiz przygotowywanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W przypadku rozszerzania programu lekowego o nowe produkty lecznicze, wymagana jest dodatkowo zgoda firm wyjściowych wnioskodawców.

Opis programu jest publikowany jako załącznik do stosownego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W omawianym dokumencie zdefiniowane są m.in.:

- kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia;
- kryteria wyłączenia z programu;
- substancje czynne produktów leczniczych, które mogą być zastosowane w ramach programu;
- schemat dawkowania leków;
- czas leczenia w programie;
- kryteria zakończenia udziału w programie;
- wykaz badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz koniecznych do monitorowania leczenia.

Leczenie jest prowadzone w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje ściśle określoną grupę pacjentów. Program jest realizowany w wybranych ośrodkach, które podpisują umowę z NFZ na realizację leczenia szpitalnego w zakresie: programy zdrowotne (lekowe). Szczegółowe warunki realizacji umowy są ogłaszane w formie właściwego zarządzenia prezesa NFZ. Ostatnie obowiązujące, w tym zakresie, to Zarządzenie nr 44/2018/DGL prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2018 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie

w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Informacje o placówkach realizujących program w poszczególnych województwach znajdują się m.in. na stronach internetowych oddziałów wojewódzkich NFZ lub można je uzyskać od pracowników tych oddziałów.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.51), w Polsce istnieje możliwość leczenia w ramach 95 programów lekowych (w tym 34 wprowadzonych w 2018 roku). 66 programów dotyczy leczenia chorób nienowotworowych, natomiast 29 programów dotyczy terapii chorób nowotworowych. W 46 programach dotyczących leczenia chorób nienowotworowych stosowane są leki biologiczne, w tym w 15 – przeciwciała monoklonalne i/lub białka fuzyjne. 11 programów lekowych dotyczących leczenia chorób nowotworowych umożliwia zastosowanie przeciwciał monoklonalnych i/lub białek fuzyjnych.

Programy lekowe zostały stworzone z myślą o chorych, dla których wprawdzie istnieją leki ze znaczącą efektywnością terapeutyczną, jednak są one kosztowne i państwo chce mieć szczególną kontrolę nad ich wykorzystaniem. Dlatego nie wszyscy pacjenci z rozpoznaniem, którego dotyczy konkretny program lekowy, mają dostęp do oferowanego leczenia. Decyzję o kwalifikacji pacjenta do leczenia w ramach programu lekowego podejmuje: lekarz placówki mającej kontrakt w tym zakresie, właściwy konsultant wojewódzki lub odpowiedni zespół koordynujący powołany przez prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Podstawą decyzji są szczegółowe kryteria włączenia do programu. Spełnienie kryteriów włączenia jest istotnym etapem ograniczającym dostęp do oferowanego w ramach programu lekowego leczenia. Przykładowo dla chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) kryterium dopuszczającym pacjenta do leczenia jest wielkość DAS28. Polska, z zapisanym w programie lekowym leczenia RZS DAS28 wynoszącym powyżej 5,1, należy do grupy krajów o restrykcyjnie określonym wskaźniku aktywności choroby, który dopuszcza rozpoczęcie refundowanej kuracji lekiem biologicznym. W takich krajach jak Wielka Brytania, Włochy, Dania, Turcja wskaźnik DAS28 pozwalający na rozpoczęcie refundowanej terapii wynosi od ok. 4 do 4,5. W wielu innych krajach europejskich jest jeszcze niższy, zwykle określany w granicach 3,5.

Prezes NFZ powołał 11 zespołów koordynujących, których zadaniem jest m.in. kwalifikacja chorych do uczestnictwa w programie lekowym na podstawie jego opisu. W skład zespołu wchodzi specjaliści w zakresie leczenia jednostki chorobowej będącej przedmiotem odpowiedniego programu lekowego. Rozpoczęcie terapii następuje wyłącznie po pozytywnej kwalifikacji pacjenta do leczenia. Zespół koordynujący jest także odpowiedzialny za weryfikację skuteczności leczenia na podstawie oceny stanu zdrowia pacjenta i analizy dokumentacji medycznej. Warto zwrócić uwagę, że w wielu programach (w tym dotyczących leczenia biologicznego, zespół koordynujący uzyskał kompetencje, w wyjątkowych uzasadnionych przypadkach, rozszerzenia dostępności pacjenta do leczenia.

W odniesieniu do 15 programów lekowych świadczeniodawcy zobowiązani są od czerwca 2017 r. do prowadzenia i utrzymywania elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych (System Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT) oraz rozlicza-



nia kosztów leku i świadczeń towarzyszących podaniu leku stosowanego w ramach programu lekowego. Niestety, stanowi to dość istotne ograniczenie dostępności do leczenia, gdyż pacjent, który zdaniem specjalisty powinien być leczony biologicznie, musi być zgłoszony przez lekarza do NFZ za pomocą specjalnej aplikacji SMPT. W NFZ wniosek jest weryfikowany i jeśli nie budzi żadnych wątpliwości, jest aprobowany dość szybko – nawet następnego dnia. Jeśli jednak jest on „dyskusyjny” (np. dotyczy kontynuacji leczenia po dłuższym czasie), to decyzję podejmuje zespół koordynujący, który zbiera się zwykle raz w miesiącu.

**Tabela 1. Zespoły koordynujące ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programach lekowych**

Zespół koordynujący	Program lekowy	Substancja czynna
Zespół koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	Koncentraty osoczipochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio – czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji
Zespół koordynujący ds. stosowania hormonu wzrostu	Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki	Somatotropina
	Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1	Mecaserminum
	Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN)	Somatotropina
	Leczenie zespołu Pradera-Williego	Somatotropina
	Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT)	Somatotropina
	Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)	Somatotropina
Zespół koordynujący ds. chorób ultrazadkich	Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii	Betaina bezwodna
	Leczenie choroby Pompego	Alglukozydaza alfa
	Leczenie choroby Gauchera	Imigluceraza
	Leczenie zespołu Hurler	Laronidaza
	Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera)	Sulfataza iduronianu
	Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego)	Galsulfataza
	Leczenie choroby Gauchera typu I	Welagluceraza alfa
	Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)	Nityzynon
	Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych	Anakinra

Zespół koordynujący	Program lekowy	Substancja czynna
Zespół koordynujący ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (akceptacja za pośrednictwem aplikacji SMPT)	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	Inhibitor TNF alfa lub tocilizumab
	Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab
	Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab
	Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SPA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	Certolizumab pegol
Zespół koordynujący ds. leczenia biologicznego w łuszczycy płackowatej (za pośrednictwem aplikacji komputerowej)	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy płackowatej	Infliksymab, adalimumab, etanercept, ustekinumab
Zespół koordynujący ds. leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii	Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)	Ekulizumab
Zespół koordynujący ds. leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego	Leczenie Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego (aHUS)	Ekulizumab
Zespół koordynujący ds. leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	Aflibercept, ranibizumab
Zespół koordynujący ds. leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)	Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)	Rytuksymab
Zespół koordynujący ds. leczenia chorych na raka podstawonokomórkowego skóry	Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawonokomórkowego skóry wismodegibem	Wismodegib
Zespół koordynujący ds. leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu choroby Parkinsona	Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona	Lewodopa podawana z karpidopą



Terapia oparta na lekach biologicznych jest droga, stąd ograniczenia dostępności do tej formy leczenia. W Polsce możliwość stosowania, zwłaszcza przeciwciał monoklonalnych i/lub białek fuzyjnych jest realizowana za pośrednictwem programów lekowych. Programy lekowe spełniają istotną rolę w procesie terapeutycznym, zapewniając pacjentom dostęp do nowoczesnych metod leczenia. Z drugiej strony umożliwiają kontrolę wydatków refundacyjnych poprzez precyzyjne zdefiniowanie kryteriów klinicznych, które powinny być spełnione, aby pacjent został włączony do programu. Na refundację leków dostępnych w programach lekowych i chemioterapii NFZ wydał w 2017 roku łącznie 3,64 mld złotych, tj. o 3,1% więcej niż w roku poprzednim. Ponad 1/3 tej kwoty przypadła na zrefundowanie terapii z zastosowaniem 10 produktów leczniczych, wśród których pierwsze dwa miejsca zajmują przeciwciała monoklonalne, czyli leki biologiczne. Należy zwrócić uwagę, że zakres terapii realizowanych w ramach programów lekowych podlega zmianom. W 2013 r. 69 tysięcy chorych zostało zakwalifikowanych do, w sumie, 55 programów lekowych. W 2018 r. minister zdrowia przedstawił pakiet 95 programów lekowych. Tylko w br. pakiet ten zwiększył się o kolejne 34 programy lekowe, w ramach których chorzy zyskują dostęp do kolejnych produktów leczniczych zawierających leki biologiczne, w tym leki biopodobne. Te ostatnie, przez obniżenie obowiązujących limitów refundacyjnych i tym samym cen wszystkich leków w obrębie substancji czynnej mogą wpłynąć korzystnie na dostępność leczenia biologicznego dla wielu grup pacjentów.



## **2.2**

### **Leczenie biologiczne z perspektywy menedżera szpitala**

---

Leki biologiczne umożliwiają leczenie chorób prowadzących do inwalidztwa lub stanowiących zagrożenie dla życia chorych, takich jak nowotwory, choroby zakaźne, autoimmunologiczne, neurodegeneracyjne i rzadkie. Terapie z ich użyciem są jednak bardzo drogie. Jednak nie we wszystkich krajach dostępność leków biologicznych jest taka sama. W Polsce, ze względu na ograniczone środki finansowe, jakimi dysponuje Narodowy Fundusz Zdrowia, jest ona trudniejsza niż w innych krajach Unii Europejskiej. Bardzo ostre kryteria kwalifikacji do programów lekowych, w ramach których prowadzona jest terapia biologiczna, sprawiają, że nie wszyscy chorzy są nią objęci i często mają oni zapewnione leczenie tylko przez jakiś czas.

Szansą na zwiększenie dostępności terapii biologicznych jest rejestracja leków biopodobnych, dopuszczanych do obrotu po wygaśnięciu ochrony patentowej i wyłączności danych dla leków referencyjnych. W najbliższym czasie będziemy mieli do czynienia z wygaśnięciem patentów na wiele leków stosowanych w chorobach reumatoidalnych, nowotworowych. Użyte oszczędności powinny pozwolić na zwiększenie dostępności do leczenia biologicznego pacjentom, którzy się do niego kwalifikują, a nie są leczeni z powodu ograniczonych środków finansowych, jakimi dysponuje płatnik.

W kraju brakuje obecnie jasnych regulacji dotyczących stosowania leków biopodobnych i ich zamiennictwa. Trudno oczekiwać, by lekarze byli w stanie samodzielnie zapoznać się ze wszystkim aspektami związanymi z ich stosowaniem. Dlatego też na instytucjach nadzorujących, płatniku, producentach – spoczywa obowiązek ułatwienia lekarzom dostępu do obiektywnych informacji na temat leków referencyjnych i biopodobnych. Zarówno pacjenci, jak i lekarze muszą czuć się przekonani, że produkty biopodobne są bezpieczną i skuteczną alternatywą dla oryginalnych leków biologicznych. W literaturze podkreśla się konieczność edukowania obu tych środowisk.

Obowiązujące w Polsce przepisy ustawy o finansowaniu świadczeń ze środków publicznych oraz ustawy prawo zamówień publicznych nakazują jednostkom ochrony zdrowia dokonywanie zakupów leków w trybie zamówienia publicznego. Zastępowanie leków o tej samej nazwie międzynarodowej – co obejmuje również leki biologiczne – może nastąpić na każdym etapie leczenia szpitalnego.

Jako dla menedżera jednego z największych szpitali w Polsce, istotne jest dla mnie zagwarantowanie bezpieczeństwa i skuteczności terapii stosowanych u pacjentów przy jednoczesnej minimalizacji kosztów ich stosowania. W tej kwestii nie powinno się wyłącznie kierować rachunkiem ekonomicznym, choć można założyć, że obniżając koszty jednostkowe leczenia pacjenta, stwarza się możliwości objęcia nowoczesną terapią większej liczby pacjentów, przy zachowaniu zbliżonego poziomu łącznych kosztów. Szpital im. M. Kopernika

w Łodzi dysponuje budżetem w wysokości ponad 420 mln zł, z czego ogólne koszty zakupu leków rocznie wynoszą prawie 130 mln. Zastąpienie leku referencyjnego neupogen lekiem biopodobnym dało w 2017 r. oszczędności ok. 0,7 mln zł, natomiast w 2018 r. – szacując na podstawie zużycia w 2017 r. – zastąpienie leku oryginalnego enbrel biopodobnym lekiem może przynieść oszczędności rzędu 1,5 mln zł.

Jako dyrektor szpitala uznaję, iż to lekarze odgrywają główną rolę przy wyborze terapii i ewentualnym przepisaniu leku biopodobnego. Lekarz jednak potrzebuje właściwej edukacji zarówno w zakresie korzyści ekonomicznych dla systemu ochrony zdrowia, płynących z wykorzystania tańszych leków biopodobnych, jak i merytorycznych argumentów rozwiewających wątpliwości odnośnie do możliwości zamiany leku biologicznego na odpowiednik. Doświadczenie wskazuje, że lekarze niechętnie przepisują, a pacjenci z dużą powściągliwością stosują leki biopodobne, jeśli nie ufają argumentom naukowym potwierdzającym ich bezpieczeństwo i dopuszczalność stosowania w zastępstwie leku biologicznego, oraz wtedy gdy różnica cen między produktem biopodobnym i referencyjnym jest zbyt mała. Mając powyższe na uwadze, organizujemy w szpitalu spotkania kliniczne i w ramach zespołów problemowych, które mają za zadanie wymianę doświadczeń, analizę przypadków klinicznych nakierowanych na ocenę stosowanych terapii i zasadność wprowadzania nowych leków.

Uważam, że nie bez znaczenia, w ocenie funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Polsce, jest fakt, iż nie podjęto żadnej inicjatywy zmierzającej do uzgodnienia zasad, które mogłyby zostać przekazane płatnikowi, zarządzającym podmiotami leczniczymi lekarzom i pacjentom, producentom. Strategia stosowania leków oryginalnych lub ich zamienników powinna znaleźć odzwierciedlenie w regulacjach systemu ochrony zdrowia gwarantujących zapewnienie spełnienia oczekiwań wszystkich jego interesariuszy.

Istotne jest, aby lekarze i pacjenci dobrze rozumieli leki biologiczne, w tym leki biopodobne, oraz aby wykazywali zaufanie do stosowania obu rodzajów terapii. Można to osiągnąć przez stworzenie mocnych ram regulacyjnych i efektywne zarządzanie ryzykiem, jawność w odniesieniu do biologicznych produktów medycznych i ciągłą edukację na temat leków biologicznych, w tym leków biopodobnych.

### Piśmiennictwo

1. *Potencjał leków biopodobnych dla systemów ochrony zdrowia*. Raport przygotowany przez Quintiles IMS Institute, listopad 2016; s. 1–24.
2. Informacja na temat uzgodnionego stanowiska, 2013. *Co należy wiedzieć o biopodobnych produktach leczniczych*; „Przedsiębiorstwo i Przemysł”, s. 8–9.
3. *Leki biologiczne biopodobne w praktyce klinicznej*, Raport 2017, „Puls Medycyny” s. 1–20.
4. Poradnik EMA dla użytkowników procedury scentralizowanej dotyczącej biopodobnych; por. strona 33/33\_EMA/940451/2011\_marzec 2013.
5. Stanowisko ekspertów w sprawie zamiennictwa leków; listopad 2017; Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego.



## 2.3

### **Leczenie biologiczne z perspektywy lekarza – decyzje terapeutyczne a regulacje systemowe**

Postęp w medycynie dokonuje się między innymi dzięki stałemu wprowadzaniu na rynek nowych leków, w tym wytworzonych w wyniku zaawansowanych technologii, dających szansę na poprawę skuteczności leczenia w wielu chorobach przewlekłych.

Choroby reumatyczne należą do schorzeń przewlekłych generujących duże koszty bezpośrednie i pośrednie. Od kilkunastu lat, podobnie jak w innych chorobach, w reumatologii, istnieją możliwości bardziej skutecznego leczenia chorych, dzięki pojawieniu się leków biologicznych. Polska jest krajem, gdzie liczba chorych na choroby reumatyczne, u których stosuje się leczenie biologiczne, jest jedną z najniższych w Europie, a liczba chorych osiągających remisję w wyniku takiego leczenia jest mniejsza niż w innych krajach europejskich. Wynika to ze znacznych opóźnień diagnostycznych powodujących niezastosowanie właściwej terapii w tzw. oknie terapeutycznym, z ograniczonej dostępności opieki specjalistycznej dla pacjenta w różnych rejonach kraju, braku wyodrębnionej szybkiej ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej dla zapalnych chorób reumatycznych, niedostosowania leczenia do aktywności choroby (zgodnie ze strategią T2T) przez część lekarzy reumatologów, braku zainteresowania reumatologów pracujących w poradniach (niepowiązanych z ośrodkami stosującymi leki innowacyjne) do kierowania chorych na takie leczenie („strach” przed odpływem pacjentów). Istotne znaczenie ma również ograniczona dostępność nowych leków w ramach refundacji.

Leczenie chorób reumatycznych lekami biologicznymi dostępne jest w Polsce w ramach programów lekowych. Przeznaczone są one dla chorych z ciężką, aktywną chorobą, o przebiegu agresywnym czy zajęciem narządów. W Polsce mamy obecnie dostępnych 5 programów lekowych dla chorych na reumatyczne choroby zapalne (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17).

Choroby reumatyczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów spondyloartropatia zapalna (SpA), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) czy nieradiologiczna postać spondyloartropatii (nr-SpA), powinny być leczone zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR (*European League Against Rheumatism*) / ACR (*American College of Rheumatology*) / GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) / ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*). Aby chorego zakwalifikować do leczenia biologicznego, chory musi spełniać ściśle określone kryteria kwalifikacyjne do określonego programu, co nie zawsze pokrywa się z obowiązującymi w Europie rekomendacjami, np. w łuszczycowym zapaleniu stawów nie uwzględnia się manifestacji ze strony układu ruchu takiej jak zapalenie przyczepów (*enthesitis*), które podlega odrębnym zaleceniom terapeutycznym (ograniczonym w ramach obowiązującego programu

lekowego w Polsce). Aby rozpocząć leczenie w ramach programu lekowego lekami biologicznymi, chorzy muszą mieć udokumentowane wcześniejsze leczenie ściśle określonymi lekami w odpowiednich dawkach, po wystąpieniu objawów nieskuteczności/nietolerancji wcześniejszego leczenia.

Jeśli aktywność choroby jest znaczna, pacjent celem ostatecznej kwalifikacji do leczenia biologicznego jest kierowany do ośrodka mającego podpisany kontrakt z NFZ. Następnie jest hospitalizowany, by można potwierdzić ostateczne rozpoznanie, ocenić aktywność choroby, zweryfikować wszystkie kryteria włączenia (i wykluczenia) do danego programu lekowego, po wykonaniu niezbędnych badań określonych wymogiem danego programu. Wykonanie niektórych badań nie pokrywa się z rekomendacjami europejskimi i podraża koszty programu lekowego, np. konieczność potwierdzenia *enthesitis* przez wykonanie USG lub MRI w programie lekowym dotyczącym leczenia nieradiograficznej spondyloartropatii. Do decyzji lekarza należy zlecenie dodatkowych badań (diagnostycznych, laboratoryjnych) i konsultacji specjalistycznych (pulmonolog, lekarz chorób zakaźnych, ginekolog, dermatolog, stomatolog), w zależności od stanu klinicznego chorego i obecności schorzeń współistniejących. Mają one na celu zapewnienia bezpieczeństwa chorego podczas leczenia biologicznego, jednak nie są refundowane w ramach programu lekowego.

Dodatkowym utrudnieniem w przypadku spondyloartropatii (niezgodnym z rekomendacjami europejskimi) jest konieczność oceny aktywności choroby przez drugiego reumatologa doświadczonego w leczeniu biologicznym, w celu rozważenia korzyści i przeciwwskazań do tego typu terapii.

W przypadku programów lekowych w chorobach reumatycznych, po zakwalifikowaniu chorego do leczenia biologicznego przez lekarza prowadzącego, konieczne jest wypełnienie wniosku o zgodę na takie leczenie w formie elektronicznej (SMPT NFZ) lub papierowej,



którą wydaje zespół koordynacyjny do spraw leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych. W przypadku leczenia aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wniosek jest przekazywany do eksperta/zespołu ekspertów do spraw leczenia biologicznego. Chory oczekuje na zgodę na takie leczenie od kilku dni do kilku tygodni.

W przeciwieństwie do rekomendacji europejskich, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu, przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. Wyjątek stanowi MIZS – czas leczenia wynosi 24 miesiące. Po ponownym nawrocie aktywności choroby w ciągu 12 tygodni po przerwaniu (zakończeniu) leczenia biologicznego pacjent może być leczony bez limitu czasowego, z możliwością zmniejszenia dawek leku lub wydłużenia odstępów między poszczególnymi dawkami. Pacjenci, u których nawrót choroby nastąpił w okresie dłuższym niż 12 tygodni, mają zagwarantowane ponownie 18 miesięcy leczenia. Wyłącznie w szczególnych przypadkach, np. chorych na reumatoidalne zapalenie stawów ze współistniejącą amyloidozą czy z zapaleniem naczyń, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego na piśmie, o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną bez ograniczenia czasowego.

Dodatkowymi ograniczeniami programów lekowych, poza narzuconymi kryteriami włączenia i czasem leczenia, jest narzucona sekwencja leczenia uniemożliwiająca lekarzowi prowadzącemu w szczególnych przypadkach zastosowanie np. rytuksymabu zarezerwowanego do kolejnych linii leczenia jako pierwszego leku.

Duże zastrzeżenie budzi możliwość leczenia nieradiograficznej spondyloartropatii tylko jednym inhibitorem TNF-alfa, co przy braku jego skuteczności, nietolerancji lub objawów niepożądanych ogranicza możliwości leczenia chorego.

Kolejnym problemem dla lekarza prowadzącego terapię biologiczną jest konieczność, często wielokrotnej, zamiany leku oryginalnego na biopodobny, leków biopodobnych pomiędzy sobą i odwrotnie, niewynikające ze względów medycznych, lecz z kryterium ceny. Pojawienie się leków biopodobnych znacząco obniżyło cenę leków biologicznych, co powinno mieć przełożenie na możliwość leczenia większej liczby pacjentów. Jednocześnie wykazano, że zamiana leku oryginalnego na biopodobny w chorobach reumatycznych nie zmienia skuteczności stosowanego leczenia i immunogenności leku [1]. Podobne dane uzyskano w innych chorobach [2]. Nadal jednak duże wątpliwości budzi wielokrotna zamiana leków biopodobnych u jednego chorego niewynikająca ze względów medycznych. Obecnie brak jest jeszcze wystarczającej ilości danych na temat bezpieczeństwa takiego schematu leczenia. Analizując skuteczność inhibitorów TNF-alfa, wykazano w grupie chorych, u której dokonano wielokrotnej zamiany leków niewynikającej ze względów medycznych, znamienne statystycznie częstsze występowanie objawów niepożądanych i zmniejszenie skuteczności w porównaniu do grupy bez tych zamian [3]. Najnowsze zalecenia dotyczące stosowania leków biopodobnych w chorobach reumatycznych rekomendują równoważne traktowanie leków oryginalnych z biopodobnymi i zamianę leku oryginalnego na biopodobny, bez obawy o zwiększenie immunogenności i zmniejszenie skuteczności. Natomiast przy wielokrotnej zamianie leków biopodobnych zalecają: szczególną ostrożność z powodu braku badań, prowadzenie rejestrów medycznych i przeprowadzenie wiarygodnych badań potwierdzają-



cych bezpieczeństwo takiego leczenia [4]. W zaleceniach tych podkreśla się decydującą rolę lekarza i pacjenta w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, zamiana leku oryginalnego na biopodobny czy zamiana pomiędzy lekami biopodobnymi nie powinna być dokonywana bez wiedzy chorego i leczącego go lekarza [4]. W Polsce nie prowadzi się rejestru pacjentów leczonych lekami biologicznymi w programach lekowych, który oceniałyby bezpieczeństwo i skuteczność takiej terapii dla populacji polskiej. Jednocześnie, ani lekarz, ani pacjent nie mają wpływu na wielokrotne zamiany niewynikające z uwarunkowań medycznych, lecz pozamedycznych (system „przetargów”, w którym kryterium cenowe decyduje o kolejnym stosowanym u pacjenta leku).

Z perspektywy lekarza istotnym problemem w leczeniu chorych na choroby reumatyczne jest brak lub tylko częściowa refundacja nowych leków należących do tzw. celowanych leków modyfikujących przebieg choroby, których zastosowanie umożliwi zwiększenie skuteczności leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ustekinumabu i apremilastu, mających zastosowanie w leczeniu spondyloartropatii i łuszczykowego zapalenia stawów (obecnie chory może być leczony maksymalnie dwoma inhibitorami TNF-alfa).

## Podsumowanie

Istnieje zapotrzebowanie na krajowe bazy danych lub rejestry w celu rejestrowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii. Tańszy lek biologiczny (biopodobny) jest rozsądnym wyborem terapeutycznym, jak np. u chorych niereagujących na klasyczne LMPCh. Decyzja o zamianie leku oryginalnego na biopodobny powinna należeć do lekarza klinicysty działającego w porozumieniu z pacjentem. Przy zamianie leku warto, aby fakt ten został odnotowany w dokumentacji medycznej wraz z nazwą leku. Z powodu braku wiarygodnych danych nie powinno się wielokrotnie zamieniać leków biopodobnych u jednego chorego.

## Piśmiennictwo

1. Moots R., Azevedo V., Coindreau J.L. i wsp., *Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician*, „Curr Rheumatol Rep.” 2017; 19:37–54.
2. Coheb H.P., Blasuveldt A., Rifkin R.M. i wsp., *Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes*, „Drugs.” 2018; 78: 463–478.
3. Gibofsy A., Skup M., Mittal M. i wsp., *Effects of non-medical switching on outcomes among patients prescribed tumor necrosis factor inhibitors*, „Current Medical Research and Opinion.” 2017; 33(11): 1945–1953.
4. Kay J., Schoels M.M., Dörner T. at al. on behalf of the Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases, *Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases*, „Annals of the Rheumatic Diseases” 2018;77:165–174.

## 2.4

### Leczenie biologiczne z perspektywy pacjenta

Wprowadzenie leków biologicznych było ewidentnie przełomem w leczeniu milionów pacjentów dotkniętych chorobami, wobec których stosowane wcześniej farmaceutyki były nieskuteczne. Od lat 80. ubiegłego wieku, kiedy zarejestrowano na świecie pierwsze tego typu produkty lecznicze, wzrasta nie tylko ich znaczenie, ale również liczba obszarów medycyny, w których są wykorzystywane. Od 2006 r. do końca czerwca 2017 r. Europejska Agencja Leków zarejestrowała 29 leków biopodobnych, przeznaczonych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, nieswoistych chorób zapalnych jelit, niskorosłości, osteoporozy, stwardnienia rozsianego, cukrzycy typu 1, nowotworów. Na rejestrację czekają już kolejne produkty biopodobne, które znajdą zastosowanie m.in. w onkologii, reumatologii i gastroenterologii<sup>24</sup>. Leczenie biologiczne budzi duże zainteresowanie zarówno wśród klinicystów, jak i pacjentów. W wielu przypadkach wypełnia lukę w terapii chorób przewlekłych, jak to ma miejsce w cukrzycy czy reumatoidalnym zapaleniu stawów. Pomimo kilkudziesięcioletnich doświadczeń w stosowaniu leków biologicznych w niektórych chorobach, nadal jest to terapia nowatorska, od niedawna dostępne są pierwsze leki biologiczne w onkologii, a w chwili obecnej rejestrowane są ich biopodobne odpowiedniki (przykład raka piersi). W Polsce państwo zapewnia dostęp do leczenia biologicznego – lekami referencyjnymi i biopodobnymi – poprzez mechanizm refundacji.

Niezmiernie ważnym aspektem, na który środowiska pacjentów zwracają uwagę, jest bezpieczeństwo i skuteczność terapii, zarówno w opiece stacjonarnej, jak i w warunkach domowych. Polska Unia Organizacji Pacjentów w tym kontekście promuje i broni praw pacjentów, w tym prawa do opieki medycznej zgodnej ze standardami oraz dostępu do świadczeń gwarantowanych. Podkreślamy, iż pacjent jest podmiotem w systemie ochrony zdrowia, a relacja pacjent-lekarz powinna być oparta na partnerstwie. Jednym z podstawowych budulców tej relacji jest wiedza i świadomość dokonywanych przez pacjenta wyborów. W większości przypadków przed lekarzem i pacjentem stoi wybór kilku możliwych opcji leczenia, w tym także wariant dotyczący aktywnej obserwacji (*active surveillance*). Dlatego tak ważne jest omówienie z pacjentem możliwych ścieżek terapeutycznych i dobór planu leczenia do potrzeb, ograniczeń, wieku i innych cech pacjenta. Współdecydowanie o tak ważnym aspekcie jak leczenie, poprawia motywację pacjenta, zwiększa jego poczucie sprawczości oraz odpowiedzialność za własne zdrowie. Ponadto ma wpływ na efekty terapii m.in. poprzez monitorowanie procesu leczenia i zarządzanie działaniami niepożądanymi, które gdy są bagatelizowane, często powodują konieczność zaprzestania terapii, tym samym pozbawiając pacjenta szansy na wyleczenie lub remisję choroby.



Wiele obaw, wątpliwości, mitów dotyczących leczenia biologicznego wynika właśnie z niewystarczającego poziomu edukacji, zarówno po stronie pacjentów, jak i lekarzy. W szeroko pojętej dyskusji społecznej dostrzegam deficyt rzetelnej, obiektywnej wiedzy opartej na faktach – *evidence-based medicine*. Dlatego tak ważna jest współpraca międzyśrodowiskowa na rzecz podnoszenia świadomości chorych i personelu medycznego na temat leczenia biologicznego. Cały proces produkcji, oceny i monitorowania skuteczności, działań niepożądanych różni się bowiem znacząco od standardowych terapii. W odróżnieniu od tradycyjnych leków chemicznych, leki biologiczne produkowane są w skomplikowanym, wieloetapowym procesie technologicznym, w którym wykorzystuje się żywe komórki. Nie bez znaczenia jest fakt, że leki biologiczne i biopodobne, uznano za wymagające specjalnego monitorowania i oznaczono czarnym trójkątem mającym sygnalizować lekarzom oraz pacjentom, że podczas ich stosowania należy zachować szczególną czujność. Symbol zamieszczany jest w charakterystyce produktu leczniczego i na ulotce dołączanej do opakowania. Wszystkie te kwestie mają wpływ na to, jak dużą rolę dla prawidłowego przebiegu leczenia ma współpraca pacjenta z lekarzem, oparta na zaufaniu i stałym kontakcie. Tylko świadomy pacjent – rozumiejący cel, przebieg, także ograniczenia stosowanego leczenia staje się partnerem w procesie leczenia.

Oznacza to, że świadomy pacjent ma prawo do:

- wyrażenia zgody na rozpoczęcie, przerwanie, zakończenie lub zmianę leczenia – omawiając powody swojej decyzji z lekarzem prowadzącym;
- zgłoszenia działań niepożądanych i/lub objawów ubocznych związanych z prowadzonym leczeniem – które mogą być podstawą do zmiany dawki leku, zamiany leku na inny (biologiczny lub biopodobny) lub przerwania leczenia.

W związku z powyższym w kontekście specyfiki leczenia biologicznego coraz częściej poruszany zagadnieniem jest właśnie zamiana leków w związku z kończącą się ochroną patentową leków referencyjnych. Problem ten można rozważać w kilku aspektach: ekonomicznym, prawnym, terapeutycznym.

Z ekonomicznego punktu widzenia zamiana leku oryginalnego na jego odpowiednik, czy to chemiczny, czy biologiczny, może być zarówno dla państwa, jak i pacjenta korzystna. Oznacza bowiem mniejsze wydatki z budżetu na terapię tych samych schorzeń i możliwość przeznaczenia dodatkowych środków na terapię szerszej grupy chorych lub włączenie do refundacji kolejnych innowacyjnych leków. Takie przynajmniej przyjęto założenie, kiedy kilka lat temu w znacznym zakresie zamieniono część leków referencyjnych na generyki (przykład: przewlekła białaczka szpikowa). Niestety, doświadczenie pokazało, że zaoszczędzone środki nie zawsze przeznaczone są na innowacyjne terapie, lecz inne cele w opiece zdrowotnej. Dopiero od dwóch lat widzimy istotną poprawę w zakresie dostępności do nowych leków – do refundacji trafia więcej terapii innowacyjnych, w tym biologicznych.

Pod względem prawnym zamiana leków biologicznych na ich odpowiedniki nie jest uregulowana prawem ogólnie na obszarze Unii Europejskiej. „EMA (Europejska Agencja Leków) ocenia leki biopodobne w celu ich rejestracji. Ocena Agencji nie zawiera rekomendacji na temat możliwości zamiennego stosowania leku biopodobnego z lekiem referencyjnym. W sprawach związanych z zamianą jednego leku biologicznego na inny, pacjenci powinni rozmawiać ze swoim lekarzem lub farmaceutą”<sup>25</sup>. W wielu państwach europejskich i Stanach Zjednoczonych wprowadzono jednak odpowiednie krajowe regulacje prawne w tym zakresie<sup>26</sup>. W świetle ochrony praw pacjenta nasz niepokój budzi wydane ostatnio zarządzenie prezesa NFZ odnoszące się do programów lekowych, które ogranicza informacje podawane pacjentowi, dotyczące leczenia – zawężając je tylko do nazwy substancji leczniczej – bez podania nazwy handlowej. W znaczący sposób ogranicza to lub uniemożliwia pacjentowi zgłaszanie działań niepożądanych terapii – zgłoszenie wymaga bowiem podania nie tylko nazwy handlowej leku biologicznego lub biopodobnego, ale także numeru serii.

Wiąże się to z kolejnym aspektem zamiany leków oryginalnych na ich odpowiedniki, to znaczy ze skutecznością terapeutyczną i bezpieczeństwem, występowaniem działań niepożądanych. W odniesieniu do leków biopodobnych, np. imatynibu, przeprowadzono badanie, w którym porównano lek referencyjny z jego odpowiednikami. W 99% przypadków leki biopodobne były równie skuteczne i bezpieczne jak lek referencyjny. Jednak u części pacjentów nie było odpowiedzi terapeutycznej na działanie leku i wystąpiły nasilone działania niepożądane. Dla tych pacjentów powinna pozostać możliwość kontynuowania – powrotu do leczenia lekiem oryginalnym. Każdy człowiek jest bowiem inny i nie każdy wpisuje się w założenia polityki lekowej, która w tym wypadku powinna być elastyczna i przewidzieć takie sytuacje terapeutyczne. Jednocześnie należy podkreślić, że leki generyczne i biopodobne zarejestrowane i dopuszczone do obrotu na terenie kraju są bezpieczne i mają wykazane działania terapeutyczne. Wyniki coraz liczniejszych badań klinicznych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leków referencyjnych i biopodobnych, wykazują, że leki biopodobne

<sup>25</sup> Questions and answers on biosimilar medicines – EMA 27 September 2012.

<sup>26</sup> „Głos Pacjenta Onkologicznego”.

są tak samo skuteczne i bezpieczne jak referencyjne. Potwierdzają to również wieloletnie obserwacje pacjentów, u których zakończono już terapię tymi produktami, oraz doświadczenia własne specjalistów z różnych dziedzin medycyny<sup>27</sup>. Naturalnym procesem jest zatem to, że uzupełniają i poszerzają arsenał terapeutyczny. Kwestią, na którą szczególnie zwracamy uwagę, jest natomiast wielokrotna i automatyczna zamiana leków (zarówno biologicznego na inny biologiczny, biologicznego na biopodobny, biopodobnego na biologiczny), bez wiedzy lekarza i pacjenta. Jak podkreślają farmakolodzy, w przypadku leków biologicznych mogą występować pewne różnice w poszczególnych seriach tych leków. Warunkiem właściwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa każdego leku biologicznego i biopodobnego jest jego identyfikacja poprzez podanie nazwy handlowej, numeru serii, dawki oraz postaci leku. Dlatego tak istotna jest wiedza, jakim konkretnie lekiem i serią jest pacjent leczony – aby móc monitorować działania niepożądane oraz skuteczność terapii danego, konkretnego pacjenta i odpowiednio reagować. Zamiana leków na pewnym etapie leczenia może być nieunikniona, natomiast nie powinna być automatyczna i wielokrotna, bez uzasadnienia medycznego.

Podsumowując rozważania na temat leczenia biologicznego, odsyłam czytelników do przyjętego przez Polską Unię Organizacji Pacjentów stanowiska w sprawie leczenia biologicznego w Polsce:

- Polityka lekowa powinna pozwalać na współistnienie różnych technologii medycznych.
- Wybór każdej terapii powinien być dokonywany przez lekarza i pacjenta wspólnie (świadoma zgoda pacjenta), z uwzględnieniem aspektów medycznych.
- Decyzje dotyczące zamienności leków nie powinny się ograniczać jedynie do wyboru najtańszego leku.
- Zamiana leków nie powinna odbywać się automatycznie, bez informowania lekarza i pacjenta.
- Lekarz powinien mieć wybór przy doborze terapii, w tym podejmowania decyzji o kontynuacji leczenia, uwzględniając skuteczność terapii oraz działania niepożądane.



<sup>27</sup> *Leki biologiczne biopodobne w praktyce klinicznej*, Raport „Pulsu Medycyny”, wyd. 1, Warszawa 2017.



# 3

## **Substytucja automatyczna leków biologicznych w wybranych państwach**







Obserwujemy w ostatnich latach rosnącą aktywność agencji regulatorowych w zakresie publikacji różnych informatorów i wyjaśnień dotyczących stosowania leków biologicznych. Przeznaczone są przede wszystkim dla lekarzy, świadczeniodawców i środowiska medycznego, ale także dla pacjentów. Wiele agencji w różnych państwach świata zdecydowało się na publikację mniej lub bardziej oficjalnych i wiążących wytycznych dotyczących stosowania leków biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem zasad ich zamiennictwa, a czasem także automatycznej substytucji.

Widać rosnący trend, także ze strony agencji regulatorowych, do zwiększania zachęt do stosowania leków biopodobnych. Głównym motywatorem są oczywiście potencjalne oszczędności. Niektóre państwa publikują rekomendacje lub wytyczne zachęcające lekarzy do stosowania leków biopodobnych albo wprowadzają mechanizmy mające skłaniać lekarzy do wybierania leków biopodobnych. Najbardziej przychylne zamianom leków, w tym automatycznej substytucji, wydają się kraje skandynawskie (z wyjątkiem Szwecji), zwłaszcza Norwegia oraz Dania.

Poszczególne kraje różnią się nieco w ocenie tego, jaki wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczności terapii mogą mieć potencjalne różnice pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi zawierającymi tę samą substancję czynną. Podobnie jak w przypadku zamiennictwa, kraje skandynawskie (z wyjątkiem Szwecji) przyjmują chętniej stanowisko, że nie należy się spodziewać żadnego wpływu zmiany leku na terapię, podczas gdy inne państwa, w szczególności USA, są dużo ostrożniejsze.

Niemniej jednak, pomimo zachęcania do stosowania leków biopodobnych, nadal w zasadniczej większości krajów europejskich, a także w Stanach Zjednoczonych, podkreśla się konieczność zachowania następujących zasad:

- decyzję o ewentualnej zmianie leku biologicznego powinien podejmować lekarz przepisujący lek / lekarz prowadzący,
- taka decyzja powinna być podjęta w porozumieniu lub za zgodą pacjenta,
- zmiana leku powinna być stosownie odnotowana w dokumentacji medycznej,
- pacjent powinien być monitorowany po zmianie leku,
- w wielu krajach Unii Europejskiej oraz w USA automatyczna substytucja jest poważnie ograniczona lub nawet zakazana,
- brak jest dostatecznych danych dla stwierdzenia pełnego bezpieczeństwa dokonywania wielokrotnych zmian (*back-and-forward switches*) lub zmian leku biopodobnego na inny biopodobny, gdyż w trakcie procedury rejestracji leku biopodobnego jest on porównywany jedynie do leku referencyjnego, a nie do innych leków biopodobnych.

Poniższe zestawienie powstało na podstawie informacji pochodzących od agencji regulatorowych wybranych państw świata, ze szczególnym uwzględnieniem krajów członkowskich Unii Europejskiej oraz instytucji unijnych. Podajemy także oryginalny tekst wytycznych lub informatorów (stosowne fragmenty).

**Tabela 2.** Zestawienie uwzględnia informacje aktualne na 7 lipca 2018 r.

Wytyczne unijne	Omówienie zasad substytucji wynikających z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p><i>Biosimilars in the EU.</i> Information guide for healthcare professionals</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Letter/2017/05/">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Letter/2017/05/</a></p>	<p>Ten kilkudziesięciostronicowy dokument zastąpił wcześniejszą zaledwie kilkustronicową informację na temat zasad stosowania leków biologicznych. Został opracowany wspólnie przez Komisję Europejską oraz Europejską Agencję Leków. Zawiera on następujące istotne informacje i zalecenia w kontekście zamian i substytucji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ocena dokonywana na potrzeby dopuszczenia leku biopodobnego do obrotu nie dotyczy oceny dopuszczalności jego wymiennego stosowania z lekiem referencyjnym (podtrzymane dotychczasowe stanowisko),</li> <li>(2) decyzje dotyczące zamiennictwa leków pozostają w gestii państw członkowskich (podtrzymane dotychczasowe stanowisko),</li> <li>(3) praktyka preskrypcyjna oraz zalecenia (wytyczne) odnośnie do preskrypcji leżą w obszarze odpowiedzialności państw członkowskich, które mogą wydawać zalecenia i wytyczne w tej sprawie.</li> </ol> <p>Tak jak w przypadku innych leków, lekarze powinni podejmować przemyślane decyzje, przepisując określony lek, biorąc pod uwagę historię medyczną pacjenta. W każdą decyzję o zmianie leku powinien być włączony lekarz, działający w porozumieniu z pacjentem.</p> <p>Informator unijny dla lekarzy wskazuje zatem na kluczową rolę lekarza w podejmowaniu decyzji o przepisaniu konkretnego leku oraz konieczność uwzględniania okoliczności dotyczących konkretnego pacjenta.</p>	<p>In the EU, prescribing practices and advice to prescribers fall under the responsibility of member states, which have the necessary legal framework in place and issue regulations, guidelines and advice in their areas of competence. As for any medicine, healthcare professionals should choose carefully when prescribing, taking into account the patient's medical history. For questions on prescribing or interchangeability practices, information may be available at the national competent authority in the relevant member state (the list can be found on EMA's website). Any decision on switching should involve the prescriber in consultation with the patient, and take into account any policies that the country might have regarding the prescribing and use of biological medicines.</p>

WC500226648.pdf

*What I need to know about the biosimilar medicines.* Information for patients

[https://ec.europa.eu/growth/content/information-patients-what-i-need-know-about-biosimilar-medicines-0\\_en](https://ec.europa.eu/growth/content/information-patients-what-i-need-know-about-biosimilar-medicines-0_en)

Jest to informator dla pacjentów, opracowany przez Komisję Europejską, Europejską Agencję Leków oraz różne wymienione podmioty (w tym stowarzyszenie pacjentów).

Zawiera następujące stwierdzenia:

- (1) zmiana leku biologicznego jest dopuszczalna i praktyka stosowania takich zmian jest w państwach członkowskich coraz częstsza;
- (2) decyzja w tej sprawie należy do lekarza działającego w porozumieniu z pacjentem, oraz powinna być podejmowana zgodnie z polityką danego państwa dotyczącą zasad stosowania leków biologicznych.

*If I am already being treated with a biological (reference) medicine, can I be switched to its biosimilar?*

It is possible to switch from a biological reference medicine to a biosimilar medicine and this is a growing practice in some member states. Any decision on switching should be taken by your doctor in consultation with you, and taking into account any policies that your country might have regarding the use of biological medicines.

KRAJ



**Belgia**

[https://www.fagg-afmps.be/en/human\\_use/medicines/medicines/MA\\_procedures/types/Biosimilars](https://www.fagg-afmps.be/en/human_use/medicines/medicines/MA_procedures/types/Biosimilars)

#### Zasady substytucji wynikające z wytycznych

Automatyczna substytucja leków biologicznych przez farmaceutę jest w Belgii obecnie niedopuszczalna.

Agencja belgijska zwraca uwagę, że brak jest informacji dotyczących porównywalności samych leków biopodobnych (porównuje się jedynie biopodobne z referencyjnym).

Agencja rekomenduje, aby recepta na lek biologiczny zawierała nazwę handlową, a nie międzynarodową. Jeśli lekarz przepisujący lek zdecydował się na zmianę leku biologicznego, wymagane jest monitorowanie pacjenta po zmianie leku, a sama zmiana musi być odpowiednio odnotowana.

Jednakowoż, mając na uwadze rejestrowanie leku biopodobnego na podstawie potwierdzenia tego samego profilu skuteczności i bezpieczeństwa, zmiany w terapii nie powinny się wydarzyć.

#### Oryginalny tekst wytycznych

Because different biosimilars of a reference medicinal product are compared each completely separate to the reference product, there is no information on comparability between these biosimilars. FAMHP recommends excluding biological medicinal products of the INN prescription (International nonproprietary name). If the prescriber decides to move from one to the other (original/original; original/biosimilar; biosimilar/original or biosimilar/biosimilar, often also called "switch" in this context), then this must be done with the necessary follow-up and the modification must be recorded accurately. The exclusion of INN prescription avoids switching without follow-up by the prescriber. However, since the biosimilar medicinal product can only be authorised if it has the same safety and efficacy profile as the reference medicinal product, relevant changes in treatment are not expected upon switching from the reference product to a biosimilar medicinal product (or vice versa).

Substitution (the passage of a specialty subject to a prescription to another specialty by the pharmacist, without consulting the doctor) is not allowed in Belgium for biologicals (including biosimilars).



Zasady substitucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Automatyczna substitucja jest dopuszczalna jedynie w odniesieniu do leków generycznych (a nie leków biologicznych). Z powodu specyfiki leków biologicznych, niekoniecznie są one zamiennie.</p> <p>Substytucja leków biologicznych jest dopuszczalna wyłącznie na podstawie decyzji lekarza, i powinna mieć miejsce w wyłącznie uzasadnionych przypadkach, na podstawie zalecenia lekarskiego; lekarz powinien monitorować pacjenta po zmianie leku.</p> <p>Nawet w przypadku monitorowania pacjenta przez lekarza przepisującego lek nie zaleca się częstych zmian leku biologicznego, gdyż brak jest dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności takiego stosowania, ze szczególnym uwzględnieniem zwiększonego ryzyka powstania przeciwciał przeciwko lekowi jako takiemu. Ponadto w przypadku dokonywania zmian leku, trudno będzie powiązać odległe w czasie działania niepożądane z konkretnym preparatem. Zmiana leku powinna być uzasadniona.</p>	<p><b>Is a biosimilar medicinal product directly interchangeable with the original biological medicinal product in the treatment of patients?</b></p> <p>The direct interchangeability (known also as direct, automatic or generic substitution) is a notion that includes a substitution of the prescribed medicine with its parallel, that do not require advise and special surveillance of the prescribing doctor. The direct interchangeability is only possible for generic medicines.</p> <p><b>Even though that a biosimilar medicinal product basically exerts the same clinical effect as the original biological medicinal product, these medicines may not be interchangeable.</b></p> <p>Due to their specificity, biological medicinal products may be substituted during the therapy of the same patient only in medically justified cases, based on prescribing doctor's recommendations who will monitor the switch to another medicine.</p> <p>In addition, even in the case of monitoring the patient by prescribing doctor, it is not recommended to often switch the medicines with biological active substance in the treatment of certain patients, because there are no sufficient data on safety and/or efficacy of this biological medicine's use, taking into account an increased risk of antibody formation against the medicine itself. Also, when substituting medicinal products with the same biological active substance, delayed adverse reactions may not be easily associated with the medicine that could cause it. However, due to possible differences in use and preparation of different biological medicines, the probability of medication errors is higher, as well as increased non-compliance of patients. [...] every biological medicine may be used for the treatment for which it is approved, regardless whether is it an original biological or biosimilar medicine, but the substitution must be justified, recommended and monitored by the prescribing doctor, taking into account the above indicated.</p>



Zasady substitucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Dania nie ustanawia ograniczeń w zakresie substitucji leków biologicznych. Duńska agencja leków informuje pacjentów, że nie powinni się spodziewać żadnych zmian w terapii po przejściu na lek biopodobny.</p> <p>Duńska agencja publikuje ponadto regularne aktualizacje obejmujące m.in. zestawienia działań niepożądanych leków biologicznych oraz listy nowych leków biologicznych, wraz z lekiem referencyjnym, które przez określony czas podlegają bardziej ścisłemu monitoringowi pod kątem badania działań niepożądanych.</p>	<p>Would it be problematic to switch to a biosimilar medicinal product?</p> <p>No. The biosimilar medicinal product can only be authorised if it has the same efficacy profile as the reference medicinal product, and consequently you will not experience any changes in your treatment if you switch to a biosimilar medicinal product.</p>

**Finlandia**

<https://www.fimea.fi/web/en/-/are-biosimilars-interchangeable>

Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
Leki biologiczne są zamienialne, ale jedynie pod nadzorem lekarza.	Therefore, the current position of Fimea is that biosimilars are interchangeable with their reference products under the supervision of a health care person.

**Norwegia**

<https://legemiddelverket.no/nyheter/switching-between-a-reference-product-and-a-biosimilar>

Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Automatyczna substytucja w aptekach jest obecnie dozwolona w Norwegii tylko w przypadku leków chemicznych (czyli dotyczy leków generycznych, a nie biopodobnych).</p> <p>Pomimo pewnych zastrzeżeń sformułowanych przez prowadzących badanie NOR-SWITCH, Agencja norweska wyraża przekonanie, że zamiany dokonywane w obrębie leków biologicznych są bezpieczne, także zmiana jednego biopodobnego na inny biopodobny. Jednakże Agencja stwierdza, że decyzja o zmianie leku należy do lekarza lub szpitala, którzy są zobowiązani przekazać pacjentowi konieczne informacje. Pacjenci leczeni lekami biologicznymi muszą być stosownie monitorowani.</p> <p>Dodatkowo jest sformułowana propozycja uchylenia przepisu prawa norweskiego, zakazującego automatycznej substytucji leków biologicznych.</p>	<p><b>Switching during treatment</b></p> <p>The position of the Norwegian Medicines Agency is that switching between reference products and biosimilars during ongoing treatment, is safe. It can apply to the following situations: Switching from reference drug to biosimilar. Switching from biosimilar to reference drug. Switching from a biosimilar to another biosimilar based on the same reference product. Further clinical studies confirming safety of switching are considered unnecessary. The decision on switching products is made by the treating physician or hospital, who have to provide the necessary information to patients. All patients treated with biological drugs must receive the necessary follow-up. To ensure traceability, adverse reactions with biological drugs should be reported with the drug name, active substance and batch number.</p> <p><b>Why switching?</b></p> <p>Switching is necessary to achieve competition between equally efficient drugs. Competition leads to price reductions that reduce the financial burden of expensive biological drugs in the healthcare system.</p> <p><b>Automatic substitution in pharmacies?</b></p> <p>In Norway, automatic substitution in pharmacies of biological or biosimilar products is not allowed. The Norwegian Medicines Agency has proposed that the Pharmacy Act § 6-6, which is the basis for generic (automatic) substitution in pharmacies, should be altered, eventually permitting automatic substitution of new classes of medicinal products, e.g. biological drugs.</p>



Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Wiedza dotycząca bezpieczeństwa i skuteczności terapii w związku ze zmianą leku biologicznego jest w trakcie rozwoju. Zgodnie z zaleceniami obecnymi w niektórych krajach członkowskich Unii, zmiana leku biologicznego powinna odbywać się na podstawie uznania lekarza w porozumieniu z pacjentem, z uwzględnieniem monitorowania pacjenta.</p> <p>Automatyczna substytucja leków biologicznych, bez konsultacji z lekarzem, jest w ocenie NHS niewskazana w przypadku leków biologicznych, i obecnie jest w Wielkiej Brytanii niedopuszczalna. Zmiana leku biologicznego jest dopuszczalna tylko na podstawie decyzji lekarza, przy współudziale pacjenta. Lekarz ma prawo zmienić pacjentowi lek, pod warunkiem że taka zmiana jest bezpieczna i wdrożone jest odpowiednie monitorowanie pacjenta.</p> <p>NHS rekomenduje posługiwanie się nazwą handlową leku biologicznego przy wypisywaniu recepty, aby uniknąć niezamierzonej zmiany leku w aptece.</p>	<p><b>Can a patient already established on an originator biological medicine be switched to a biosimilar medicine?</b></p> <p>There is growing practical NHS experience that demonstrates the safety and efficacy of biosimilars in clinical practice. The evidence regarding interchangeability is still developing. Guidance across some EU member states currently recommends that switching between a reference product and its biosimilar (and indeed amongst biosimilar medicines) should be managed at the discretion of the individual prescriber in partnership with the patient, with appropriate monitoring in place. Evolving evidence and treatment guidance should be made available to patients and prescribers to support them in their decision-making.</p> <p><b>Is automatic substitution permitted?</b></p> <p>Automatic substitution, defined here as the practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at the pharmacy level without consulting the prescriber, is not appropriate for biological medicines, including biosimilar medicines and is not permitted at this time. Prescribers, of course, are always able to switch treatments for a given patient, provided it is safe to do so and there are appropriate monitoring arrangements in place. As biosimilar medicines often use the same international non-proprietary name (INN) as their reference product, the main way to ensure automatic substitution does not take place is through brand name prescribing. Brand name prescribing should be adhered to by all prescribers for biological medicines, including biosimilar medicines, and is in line with recommendations from the MHRA and NICE, as well as being enshrined in EU law. UK prescribers are taught to prescribe using the INN, or 'generic' name, and this is established practice within the NHS for most products. It is important to ensure that prescribers are aware of the different requirements associated with biological medicines, including biosimilar medicines (as well as some other products). Measures should be taken to ensure all those involved in the prescribing and dispensing of such medicines abide by these requirements, such as brand name prescribing.</p>





KRAJ



## Irlandia

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications/forms/guidance-documents/guide-to-biosimilars-for-healthcare-professionals-and-patients-v2.pdf?Status=Master&sfvrsn=18>

Zasady substytucji  
wynikające z wytycznych

Zdaniem irlandzkiej agencji regulatorowej (HPRA), leki biologiczne nie powinny być traktowane tak samo jak leki generyczne; zasady preskrypcji oraz zamiany takich leków powinny być przedmiotem szczególnej uwagi.

Przy wypisywaniu recepty na leki biologiczne należy zawsze wpisać nazwę handlową leku, aby zapobiec wydaniu innego leku mającego tę samą nazwę międzynarodową. Nie zaleca się stosować wielokrotnych zamian leku oryginalnego i biopodobnego, gdyż obecnie dane dotyczące ewentualnego wpływu takich zmian są ograniczone. Decyzja o zmianie leku powinna być podejmowana przez lekarza, po uważnym namyśle. Jeśli jest planowana zmiana leku, w podejmowanie decyzji w tej sprawie powinien być włączony lekarz, konieczna jest też dyskusja pomiędzy lekarzem a pacjentem oraz wydającym lek farmaceutą.

W warunkach szpitalnych zmiana leku powinna następować na podstawie decyzji lekarza. Musi być w tej sprawie porozumienie pomiędzy lekarzem przepisuującym lek, osobami, które go wydają (apteka szpitalna) oraz działem zamówień/zaopatrzenia. Tylko taka praktyka zapewni, że w dobie, kiedy na rynku pojawia się wiele leków biopodobnych, praktyka preskrypcyjna i polityka zamówień (leków) nie będą kolidować z potrzebą zapewnienia pacjentowi optymalnej terapii. Należy podkreślić, że zgodnie z obecnie obowiązującymi regulacjami leki biologiczne nie mogą być zamieszczane na liście leków, które mogą być zamieniane (zakaz automatycznej substytucji).

## Oryginalny tekst wytycznych

As biosimilar medicines cannot be treated in the same way as generic medicines, prescribing practices and interchangeability between medicines needs to be carefully considered.

To facilitate traceability, any biological medicine prescribed, dispensed or sold should be clearly identifiable by brand name or as appropriate INN accompanied by the name of the marketing authorisation holder. This will also ensure that substitution of biosimilar medicines does not inadvertently occur when the medicine is dispensed by the pharmacist. **It is not recommended that patients switch back and forth between a biosimilar and reference medicine, as at the current time the availability of data on the impact of this are limited.** In the context of all biological medicines, it is important that careful consideration is given by healthcare professionals to decisions of this nature. If it is planned to change the medicine a patient receives from a reference to a biosimilar medicine or vice versa, the treating physician should be involved; this should involve discussion between the prescriber / patient, and prescriber /dispensing pharmacist. **In a hospital setting it is important that for biological medicines, including biosimilars, there is ongoing engagement between prescribers, dispensers and those with responsibility for procurement.**

**In this way funding agencies, hospital budget holders and healthcare professionals can engage to consider appropriately governed introductions of biological medicines with a view to ensuring optimal use of resources.** This will ensure that, as a greater number of biosimilar medicines continues to be brought onto the marketplace, prescribing and procurement practices remain aligned in terms of ensuring the best patient outcomes. Under the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013, the HPRA publishes a list of medicines which may be substituted for each other in the community pharmacy setting in order to help reduce costs for patients and/or the health service. When generic medicines are HPRA Guide to Biosimilars for Healthcare Professionals and Patients AUT-G0141-2 19/19 Deleted: 1 made available to patients in this way, it is known as 'generic substitution'. **It is important to highlight that under this legislation biological medicines are specifically excluded from being added to interchangeable medicine lists.** As such they cannot be subjected to pharmacy substitution as exists for small chemical molecules.



### Zasady substytucji wynikające z wytycznych

Na stronie francuskiej agencji regulatowej ANSM znajduje się informacja, że decyzje o ewentualnej zmianie leku podejmuje lekarz, i taka zmiana może mieć miejsce w dowolnym momencie terapii. Decyzja o zmianie leku musi być uzasadniona i mieć na względzie interes pacjenta. Powinny być także zachowane trzy warunki: pacjent powinien być poinformowany o zmianie i wyrazić na nią zgodę, należy zapewnić właściwą opiekę kliniczną oraz zapewnić możliwość ustalenia, który produkt został pacjentowi podany/przepisany (stosowna adnotacja w dokumentacji medycznej pacjenta).

Zostały dodane nowe zapisy w Kodeksie zdrowia publicznego, stanowiącym wiążący akt prawny, odnoszące się do leków biologicznych, w tym do zasad ich substytucji. Na podstawie tych zapisów tworzone są grupy leków biologicznych obejmujące lek referencyjny oraz leki biopodobne z tą samą substancją czynną, w ramach których jest dopuszczalna automatyczna substytucja. Zgodnie z nowo uchwalonymi przepisami tego Kodeksu, obowiązują następujące zasady: lekarz przepisujący lek biologiczny na początku terapii zamieszcza na receptce adnotację „początek terapii”. W ramach kontynuacji terapii zasadą jest przepisywanie tego samego leku biologicznego, który został przepisany na początku terapii, zaś lekarz jest zobowiązany zamieścić na receptce adnotację „nie zamieniać – kontynuacja terapii”, chyba że przemawia przeciwko temu interes pacjenta. W każdym przypadku lekarz przepisujący lek może zamieszczać adnotację „nie zamieniać”, jeśli przemawiają za tym okoliczności dotyczące pacjenta. W drodze odstępstwa od ogólnego obowiązku farmaceuty wydawania leku przepisane go na receptce, może on wydać pacjentowi lek biopodobny – zamiennik leku przepisane go na receptce, o ile są spełnione następujące warunki: (1) lek biopodobny mający zostać wydany pacjentowi należy do tej samej grupy leków biopodobnych co lek widniejący na receptce, (2) substytucja ma miejsce przy rozpoczęciu terapii lub ma zagwarantować kontynuację terapii, która rozpoczęła się z zastosowaniem tego samego leku biopodobnego, (3) lekarz przepisujący lek nie wykluczył dopuszczalności dokonania zamiany, (4) [...]. Farmaceuta, który wydał pacjentowi inny lek niż ten, który

### Oryginalny tekst wytycznych

#### Qu'est-ce que l'interchangeabilité?

L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement. Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Les trois conditions suivantes doivent être respectées: informer le patient et recueillir son accord; assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement; assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient). [...]

#### Liste des médicaments biosimilaires

La liste de référence des groupes biologiques similaires est présentée par dénomination commune de la substance. Elle comporte les médicaments inclus dans chaque groupe biologique similaire au sens du b du 15° de l'article L. 5121-1. Est précisé pour chacun de ces médicaments: son nom, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'AMM, et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament, sa ou ses indications thérapeutiques, sa posologie et, le cas échéant, les excipients à effets notoires qu'il contient. (article L. 5121-10-2) Code du santé publique (L. 5125-23-2 et L. 5125-23-3) «Art. L. 5125-23-2. – Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique, il porte sur la prescription la mention expresse „en initiation de traitement”. Lors du renouvellement du traitement, sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse „non substituable, en continuité de traitement”. Dans tous les cas, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse „non substituable” portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. «Art. L. 5125-23-3. – Par dérogation au premier alinéa de l'article L. 5125-23, le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies : «1° Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire mentionné au b du 15° de l'article L. 5121-1; «2° La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire; «3° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution; «4° Si le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, cette substitution s'effec-

widniał na receptce, odnotowuje na receptce nazwę wydanego leku oraz informuje lekarza przepisującego lek o dokonanej zmianie. Farmaceuta jest zobowiązany zapewnić wydawanie tego samego leku biologicznego podczas późniejszej kontynuacji terapii.

tue dans les conditions prévues à l'article L. 162-16 du même code. «Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution. « Le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement.

KRAJ



## Włochy

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Secondo\\_Concept\\_Paper\\_AIFA\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIOSIMILARI.pdf)

### Zasady substytucji wynikające z wytycznych

Włoska agencja regulatorowa wyraża stanowisko, że leki biologiczne referencyjne i biopodobne nie powinny być uznane za leki całkowicie ekwiwalentne i dlatego wyklucza dopuszczalność automatycznej substytucji. Decyzja o zmianie leku należy do lekarza. Jednakowoż AIFA uważa leki biopodobne za opcję terapeutyczną, w której stosunek korzyści do ryzyka jest taki sam, jak w przypadku leku referencyjnego. Dotyczy to także pacjentów w trakcie terapii, u których możliwość zmiany leku powinna być przedmiotem oceny klinicznej.

### Oryginalny tekst wytycznych

In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità automatica. Pur considerando che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'AIFA considera che i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico.

KRAJ



## Szwecja

<https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/NLS/The-National-Pharmaceutical-Strategy-2016-2018.pdf>

### Zasady substytucji wynikające z wytycznych

Automatyczna substytucja leków biologicznych w aptece jest niedopuszczalna, zgodnie z wytycznymi szwedzkiej agencji leków.

### Oryginalny tekst wytycznych

Many of the challenges for the future are the present-day cost-drivers, biological medicines, whose patents have expired or will soon expire. An important reason is that **biological medicines are often used for long-term treatment** in chronic diseases and that the Medical Products Agency deems biological medicines not to be substitutable by "copies", known as biosimilars, in pharmacies. [...] The fact that biological medicines are not substitutable at pharmacies makes new demands on the Dental and Pharmaceutical Benefits Agency and county councils to be able to change prescribing patterns and put pressure on prices and costs in these segments when biosimilars are available.



Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>W Hiszpanii obowiązuje zakaz substytucji leków biologicznych (insulin, produktów krwiopochodnych, szczepionek, produktów biotechnologicznych) przez farmaceutę, z uwagi na bezpieczeństwo pacjenta (jest to wyjątek od ogólnej zasady dopuszczającej substytucję automatyczną leków). Na zmianę leku biologicznego musi wydać zgodę lekarz przepisujący lek. Jest utworzona i aktualizowana specjalna lista leków biologicznych, które nie mogą być przedmiotem automatycznej substytucji.</p>	<p>Existen medicamentos que, con el objetivo de la protección de la salud de los pacientes, <b>deben exceptuarse de las reglas generales de posible sustitución por el farmacéutico y no podrán por lo tanto sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor</b>. Estos medicamentos son:</p> <p>a. <b>Los medicamentos biológicos</b> (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).</p> <p>b. [...]. <b>El listado exhaustivo de medicamentos no sustituibles por otro</b> con igual principio activo se mantiene permanentemente actualizado en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, <a href="http://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm">http://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm</a> en un listado específico.</p>



Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Nie ma przeszkód, aby stosować lek biopodobny przy rozpoczynaniu terapii. Należy unikać niekontrolowanych zmian pomiędzy lekami biologicznymi (niezależnie od tego, czy jest to lek referencyjny czy biopodobny). W przypadku trwającej terapii, zmiana jest dopuszczalna, ale pacjent musi być poinformowany o zmianie oraz wdrożone odpowiednie monitorowanie terapeutyczne. MEB podkreśla potrzebę włączenia lekarza prowadzącego oraz farmaceuty szpitalnego w podejmowanie decyzji o ewentualnej zmianie leku biologicznego. Szczególnie istotna jest współpraca w obszarze monitorowania działań niepożądanych.</p>	<p><b>The exchange between biological medicines (regardless of whether they are innovator products or biosimilar medicines) is permitted, but only if adequate clinical monitoring is performed and the patient is properly informed. The Medicines Evaluation Board has therefore taken the following stance about biosimilars:</b></p> <p>New patients can be treated with a biosimilar right away.</p> <p><b>Uncontrolled exchange between biological medicines (regardless of whether they are innovator products or biosimilar medicines) must be avoided.</b> In other words, a patient must receive adequate clinical monitoring and clear instructions. If a patient is treated with a biological medicine, detailed product and batch information must be recorded in the patient file to guarantee the traceability of the product in the event of problems. This stance relates exclusively to a switch between the reference medicine (the innovator product) and the biosimilar medicines based on the reference medicine, or switching between biosimilars based on the same reference medicine. The MEB emphasises the need for the treating physician and the (hospital) pharmacist to be involved in the decision to switch from one biosimilar medicine to another, so that an informed decision can be taken. Cooperation in the area of pharmacovigilance (efficacy and adverse events) is essential.</p>

KRAJ



USA

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>

#### Zasady substytucji wynikające z wytycznych

FDA umożliwia lekom biopodobnym uzyskanie statusu albo „biosimilar” albo „interchangeable”; taki status jest odnotowywany w tzw. Purple Book. Warunkiem uzyskania tego pierwszego statusu jest rejestracja w charakterze leku biopodobnego, pod warunkiem wykazania wysokiego podobieństwa do leku referencyjnego oraz braku istotnych klinicznie różnic pomiędzy lekiem wnioskowanym do rejestracji a lekiem referencyjnym.

Z kolei lek o statusie „interchangeable” musi spełniać dodatkowe wymagania. Powinien osiągać te same wyniki terapeutyczne co produkt referencyjny, u każdego (jakiegokolwiek) pacjenta. Wymagane jest wykazanie takich właściwości, tj. tego samego bezpieczeństwa i nie pogorszonej skuteczności, w specjalnym badaniu, w którym pacjent otrzymuje raz lek biopodobny, następnie referencyjny i ponownie biopodobny (co najmniej dwukrotna zmiana leku).

Zmiana leku referencyjnego na lek biopodobny (i odwrotnie) wymaga zawsze zgody lekarza. Zmiana na lek o statusie „interchangeable” takiej zgody by nie wymagała, ale do dnia dzisiejszego żaden lek biopodobny nie uzyskał tego statusu w USA. Zatem obecnie w USA żadne leki biologiczne nie podlegają automatycznej substytucji.

#### Oryginalny tekst wytycznych

What is a biosimilar product?

A biosimilar is a biological product that is highly similar to and has no clinically meaningful differences from an existing FDA-approved reference product. These two standards are described further below. What is an interchangeable product? An interchangeable product is a biosimilar product that meets additional requirements outlined by the Biologics Price Competition and Innovation Act. As part of fulfilling these additional requirements, information is needed to show that an interchangeable product is expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient. Also, for products administered to a patient more than once, the risk in terms of safety and reduced efficacy of switching back and forth between an interchangeable product and a reference product will have been evaluated. An interchangeable product may be substituted for the reference product without the involvement of the prescriber. FDA's high standards for approval should assure health care providers that they can be confident in the safety and effectiveness of an interchangeable product, just as they would be for an FDA-approved reference product. What is the difference between a biosimilar and an interchangeable product? As mentioned above, an interchangeable product, in addition to being biosimilar, meets additional requirements based on further evaluation and testing of the product. A manufacturer of a proposed interchangeable product will need to provide additional information to show that an interchangeable product is expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient. Also, for a product that is administered to a patient more than once, a manufacturer will need to provide data and information to evaluate the risk, in terms of safety and decreased efficacy, of alternating or switching between the products. As a result, a product approved as an interchangeable product means that FDA has concluded it may be substituted for the reference product without consulting the prescriber. For example, say a patient self-administers a biological product by injection to treat their rheumatoid arthritis. To receive the biosimilar instead of the reference product, the patient may need a prescription from a health care prescriber written specifically for that biosimilar. However, once a product is approved by FDA as interchangeable, the patient may be able to take a prescription for the reference product to the pharmacy and, depending on the state, the pharmacist could substitute the interchangeable product for the reference product without consulting the prescriber. Note that pharmacy laws and practices vary from state to state.

KRAJ



## Szwajcaria

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/legal/legal-basis/administrative-ordinances/questions-and-answers-concerning-the-authorisation-of-similar-bi.html>

Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Substytucja automatyczna leków biologicznych w Szwajcarii nie jest dozwolona. Zapis w prawie szwajcarskim pozwalający na automatyczną substytucję leków dotyczy wyłącznie generyków.</p>	<p>Is the automatic substitution of a biological product by a biosimilar product allowed in Switzerland? No, the automatic replacement of a biological product with a biosimilar is not explicitly permitted in Switzerland. The substitution clause in the Federal Health Insurance Act (KVG, Art. 52a) does not contain anything in this respect, and applies only to generics: Art. 52a Right of Substitution (unofficial translation since English is not an official language of Switzerland) Pharmacists may substitute less expensive generics for original products included in the List of Pharmaceutical Specialities unless the prescribing doctor or chiropractor explicitly states that the originator product must be dispensed. If a substitution is made, the pharmacist must inform the prescribing medical professional of the product that was dispensed.</p>

KRAJ



## Australia

<http://www.pbs.gov.au/info/general/biosimilars>

Zasady substytucji wynikające z wytycznych	Oryginalny tekst wytycznych
<p>Wprowadza się mechanizm specjalnych zachęt do stosowania leków biopodobnych (tzw. <i>uptake drivers</i>), jednakże lekarz zachowuje prawo do wyboru konkretnego leku. Lekarz bowiem zachowuje prawo do przepisania leku po nazwie handlowej lub zamieszczenia na receptce adnotacji „nie zamieniać”. Jeśli z tego uprawnienia nie skorzysta, farmaceuta może wydać pacjentowi zamiennik.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doctors and other prescribers will retain, in consultation with their patient, the ability to choose which brand to prescribe. Prescribers can also continue to tick the ‘no substitution’ box on a prescription which means the prescribed brand must be dispensed when an equivalent brand could otherwise be substituted by the pharmacist;</li> <li>2. The uptake drivers will be considered by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee on a case by case basis, with regard to the evidence for, and context of the particular medicine and the clinical setting in which it will be used;</li> <li>3. Existing authority requirements to prescribe reference brands will not be increased;</li> <li>4. Greater use of biosimilars is beneficial for supporting access to clinically and cost effective medicines in Australia.</li> </ol>





# 4

## Podsumowanie i rekomendacje raportu





Mimo iż pierwsze leki biologiczne (wytworzone metodami biotechnologicznymi<sup>28</sup>) weszły na rynek w latach osiemdziesiątych XX w., to stan wiedzy na ich temat zarówno wśród ogółu społeczeństwa, jak i środowisk medycznych oraz decydentów należy uznać nadal za niewystarczający. Wokół tej grupy produktów leczniczych narosło wiele błędnych opinii i nieścisłości. Sytuację skomplikowało dodatkowo wejście na rynek od 2006 r. leków biopodobnych. Dlatego kluczowe znaczenie ma przejrzyste ich zdefiniowanie. Leki biologiczne cechuje wysoka złożoność i wysoki poziom innowacyjności, co jest związane ze sposobem ich produkcji. W odróżnieniu od większości współcześnie produkowanych leków, które są produktami chemicznymi (pozyskiwanymi drogą syntezy chemicznej), **leki biologiczne wytwarzane są z wykorzystaniem żywych organizmów.**

Z uwagi na fakt, iż pierwsze leki biologiczne wprowadzono na rynek ponad trzy dekady temu, to w ich przypadku wygasła już ochrona patentowa. Umożliwiło to wprowadzenie na rynek tzw. **leków biopodobnych zwanych inaczej biosymilarami, które można określić odpowiednikiem leków generycznych dla produktów wytwarzanych drogą syntezy chemicznej.** Nie można jednak nazwać leków biopodobnych lekami generycznymi (względem leków oryginalnych). Ze względu na fakt, iż proces **produkcji leków biologicznych jest bardzo złożony i oparty na żywych komórkach, to do pewnego stopnia są one niepowtarzalne**, a zatem w przypadku leku biopodobnego będą istniały pewne różnice względem **referencyjnego leku biologicznego (czyli opatentowanego leku oryginalnego)**. Są one jednak utrzymane w ściśle określonym przedziale, tak by zagwarantować równoważne działanie. Regulacje w tym zakresie wydaje między innymi Europejska Agencja Leków (EMA). Należy dodać, że z uwagi na technologię produkcji, niewielkie różnice w składzie mogą występować nawet w obrębie tego samego leku biologicznego (zarówno referencyjnego, jak i biopodobnego).

Proces rejestracji leku biopodobnego jest uproszczony w stosunku do leku oryginalnego. Wynika to z faktu, iż bezpieczeństwo i skuteczność zostały już określone na etapie wprowadzania leku referencyjnego. Niezbędne jest jednak wykazanie **biorównoważności, czyli braku istnienia istotnych klinicznie różnic między lekiem biopodobnym a referencyjnym.**

Opracowanie i wytworzenie referencyjnego leku biologicznego jest procesem złożonym i czasochłonnym, a co za tym idzie kosztownym. Po zarejestrowaniu ma to istotny wpływ na jego cenę handlową, a tym samym dostępność dla pacjentów. W przypadku leków bio-

---

<sup>28</sup> Pierwszym lekiem biologicznym była insulina, odkryta w 1922 r.

podobnych wprowadzenie ich na rynek wiąże się z niższymi nakładami, a dodatkowo muszą one konkurować z obecnymi już na rynku lekami referencyjnymi. W konsekwencji są one oferowane w niższych cenach, co często wpływa również na obniżenie wyceny danego leku referencyjnego. Ma to istotne znaczenie dla kosztów ponoszonych przez krajowy system refundacji. Obniżenie ceny leków referencyjnych i biopodobnych potencjalnie stanowi szansę na poprawę ich dostępności dla pacjentów.

## **Wprowadzenie przejrzystych zasad dotyczących zamiennictwa leków biologicznych**

Wprowadzenie leków biopodobnych spowodowało pojawienie się pytań i wątpliwości dotyczących możliwości i bezpieczeństwa ich zamiennictwa względem dotychczas stosowanych leków referencyjnych. W tym miejscu warto odnieść się do różnicy między zamianą a automatyczną substytucją. **W przypadku zamiany decyzję terapeutyczną podejmuje lekarz prowadzący. Natomiast automatyczna substytucja to zastąpienie przez farmaceutę w aptece jednego leku innym (o tej samej nazwie międzynarodowej<sup>29</sup>) bez wiedzy i zgody lekarza prowadzącego.**

W Europie (zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków – EMA) kwestie dotyczące zamiennictwa leków biologicznych są regulowane niezależnie na poziomie poszczególnych państw członkowskich. Jednakże **Komisja Europejska podkreśla, że decyzje w sprawie ewentualnego zamiennictwa leku referencyjnego na biopodobny powinny być podejmowane przez lekarza w konsultacji z pacjentem (i uwzględnieniem wszelkich krajowych zasad).**

Co prawda w Stanach Zjednoczonych amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w trakcie procesu rejestracji leku biopodobnego dopuszcza dodatkowo możliwość oznaczenia zamienności, która jest warunkiem automatycznej substytucji. Jednakże w Europie EMA nie wprowadziła tego rodzaju rozwiązań w procedurze rejestracyjnej. **W 2017 r. EMA podtrzymała swoje dotychczasowe stanowisko, zwracając uwagę, że ocena dokonywana na potrzeby rejestracji leku biopodobnego nie odnosi się do jego wymiennego stosowania z lekiem referencyjnym.** Wybór produktu leczniczego powinien być dokonywany przez lekarza z uwzględnieniem historii medycznej pacjenta.

W Polsce kluczowe regulacje dotyczące zamiennictwa leków biologicznych znajdują się w ustawie refundacyjnej. Traktuje ona w ten sam sposób leki biopodobne co generyczne. Zamiennictwo odbywa się na podstawie nazwy międzynarodowej.

*Mając na uwadze wszystkie powyżej zaprezentowane informacje, w opinii Rady Naukowej Raportu, rejestracja i wprowadzenie do obrotu leków biopodobnych stanowi kolejny i niezwykle istotny etap rozwoju sektora farmaceutycznego zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Jego następstwem jest obniżenie cen leków biologicznych, a co za tym idzie – poprawa ich dostępności. Należy jednak*

<sup>29</sup> Nazwa międzynarodowa leku (INN) to w uproszczeniu nazwa substancji farmaceutycznej lub substancji czynnej. Pozwala na łatwą identyfikację produktów leczniczych o tym samym składzie substancji czynnych, ale występujących pod różnymi nazwami handlowymi.



*zauważyć, iż w tym kontekście nie można zapomnieć o prawach pacjentów oraz odpowiedzialności lekarza prowadzącego za cały proces leczenia. Potencjalnie zamiana leków referencyjnych na biopodobne jest w stanie obniżyć jednostkowe koszty leczenia i przynieść oszczędności z punktu widzenia całego systemu ochrony zdrowia. Jednakże nie powinno się stosować bezrefleksyjnie rozwiązań dotyczących leków generycznych względem leków biopodobnych z uwagi na odmiennosć leków biologicznych. Tym samym jakkolwiek zamiana jednego leku biologicznego na inny (w tym również biopodobny) powinna się odbywać za zgodą lekarza prowadzącego i w porozumieniu z pacjentem. Polska ustawa refundacyjna powinna wyróżniać kategorię leków biopodobnych i nie traktować ich domyślnie jak leków generycznych. W procedurach przetargowych oraz w dokumentacji medycznej podmiotu leczniczego i pacjenta leki biologiczne winny być identyfikowane poprzez nazwę własną (handlową), a nie międzynarodową.*

## **Poprawa systemu nadzoru nad bezpieczeństwem leków biologicznych**

**Bezpieczeństwo i jakość wprowadzonych do obrotu produktów leczniczych poddawana jest stałemu monitoringowi. Dotyczy to również rynku leków biologicznych. Zarówno lekarz, jak i pacjent w każdej chwili mogą zgłosić działanie niepożądane.** W Polsce informacje na ten temat gromadzone są przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB). W zgłoszeniu należy podać, oprócz samego opisu działania niepożądanego, między innymi: dane dotyczące osoby, u której ono wystąpiło (np. wiek, płeć), dawkę oraz nazwę leku (nazwa handlowa oraz substancja czynna); numer serii leku (w przypadku biologicznych produktów leczniczych).

W tym kontekście niezwykle istotne znaczenie ma kwestia stosowanego nazewnictwa leków. **Światowa Organizacja Zdrowia zaleca posługiwanie się nazwą międzynarodową, która opiera się na nazwie substancji aktywnej.** Rozwiązanie to ułatwia prawidłową identyfikację leku, który może być dostępny pod różnymi nazwami handlowymi. **Jednakże w przypadku leków biologicznych robi się wyjątek od tej reguły, co ma odzwierciedlenie w stanowisku Komisji Europejskiej w kwestii nazewnictwa leków biologicznych.** Wynika to z faktu istnienia różnic między lekiem referencyjnym a lekiem biopodobnym. W przypadku leków biologicznych zgłoszenie potencjalnych działań niepożądanych odnoszące się jedynie do nazwy międzynarodowej, czyli substancji aktywnej, mogłoby nie być jednoznaczne, szczególnie jeśli zabrakłoby w nim informacji o numerze serii.

Bardzo istotną pomocą w monitorowaniu zarówno bezpieczeństwa, jak i efektywności leczenia biologicznego mogą być rejestry medyczne. Dotyczy to w szczególności tych, które mają naukowy charakter i gromadzą szersze spektrum informacji. **Pozwalają one na długofalowe obserwacje skuteczności i następstw procesu leczenia nawet długo po jego zakończeniu.** Niestety, większość rejestrów tego rodzaju prowadzonych w Polsce koncentruje się na pojedynczych jednostkach chorobowych (lub nawet konkretnych produktach



leczniczych) i ma charakter lokalny. Następstwem tego jest rozproszenie danych i brak ich ujednolicenia (standaryzacji). Ogranicza to w sposób istotny możliwość korzystania z tego rodzaju danych na przykład do długofalowego porównania bezpieczeństwa i efektywności leków referencyjnych i biopodobnych. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych rejestry tego rodzaju mogłyby dostarczyć znacznie bardziej pogłębionych informacji w stosunku do zgłoszeń rejestrowanych przez URPLW MiPB.

*W opinii Rady Naukowej Raportu kluczowe znaczenie dla właściwego nadzoru nad bezpieczeństwem leków biologicznych w Polsce ma rejestrowanie nazw handlowych (oraz numeru serii) biologicznych produktów leczniczych w przypadku zgłaszania wystąpienia działań niepożądanych. Pozwoli uniknąć to potencjalnych wątpliwości dotyczących identyfikacji danego leku biologicznego. Dodatkowo należy utworzyć w Polsce wspólny rejestr medyczny leczenia biologicznego obejmujący zarówno leki referencyjne, jak i biopodobne. Dane powinny być zbierane w sposób wystandaryzowany, tak by umożliwić prowadzenie różnego rodzaju porównań dotyczących długofalowego bezpieczeństwa i efektywności terapii między różnymi produktami. Ponieważ utworzenie takiego rejestru jest przedsięwzięciem niezwykle złożonym, to należy rozważyć zapożyczenie części rozwiązań (na zasadzie zakupu licencji lub współpracy) z istniejących już na świecie rejestrów o zbliżonym charakterze. W celu zapewnienia niezależności i wiarygodności wspomniany rejestr winien być finansowany ze środków publicznych, ale należy również rozważyć możliwość jego współfinansowania przez branżę farmaceutyczną w celu zmniejszenia obciążenia dla budżetu państwa.*

## Poprawa dostępności do leczenia biologicznego

Kwestia dostępności do leczenia biologicznego wzbudza bardzo dużo kontrowersji. Z jednej strony postęp w medycynie i farmakologii otwiera coraz więcej opcji terapeutycznych dla pacjentów (szczególnie w przypadku osób, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne). Z drugiej, koszty generowane przez te terapie (często wynoszące nawet kilkadziesiąt tysięcy złotych rocznie na pacjenta) stanowią poważne wyzwanie zarówno dla chorych, jak i budżetu państwa (a w szczególności systemu refundacji).

Teoretycznie, jeżeli lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez Europejską Agencję Leków (EMA), to od strony formalnej można uznać, iż jest on dostępny dla pacjentów w Polsce. **Jednak z uwagi na koszt terapii biologicznej o realnej dostępności można mówić jedynie w przypadku leków znajdujących się na liście refundacyjnej i opisanych w programach lekowych.** Ponieważ z każdym rokiem wprowadzane są nowe produkty, a także rozszerza się zakres wskazań leków już zarejestrowanych, konieczne jest sprawne zarządzanie systemem refundacji. Niestety, w Polsce zmiany wprowadzane są z dużym opóźnieniem (lub wcale), co przekłada się na faktyczny brak dostępności do leczenia biologicznego dla części chorych. Sytuacja ta w znacznym stopniu wynika z warunków finansowych i trwającego od wielu lat niedofinansowania publicznej opieki zdrowotnej.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez IQVIA (QuintilesIMS) rynek leków biologicznych w Polsce w 2016 r. wart był około 830 mln euro. W ostatnich latach tempo wzrostu tego rynku wynosiło około 10%. **W związku z utratą ochrony patentowej przez część najpopularniejszych referencyjnych leków biologicznych oraz stale rosnącą lic-**

**bą nowo zarejestrowanych leków biopodobnych należy spodziewać się istotnego obniżenia cen części produktów.** Doświadczenia z innych krajów wskazują, że w zależności od danego przypadku redukcja ceny może wynosić od kilku do kilkudziesięciu procent. Szacuje się, że w Polsce oszczędności spowodowane zwiększeniem konkurencyjności na rynku leków biologicznych mogą przynieść w latach 2016–2020 od 100 do 200 mln euro. Sytuacja ta może w sposób istotny poprawić dostęp do leczenia biologicznego, pod warunkiem że uzyskane w ten sposób oszczędności zostaną wykorzystane na dalszą refundację tej grupy leków.

Aspekt finansowy w największym stopniu rzutuje na dostępność do leczenia biologicznego w Polsce. Jednakże barier ograniczających możliwość korzystania z terapii biologicznych jest znacznie więcej. Przykładem może być problem kwalifikacji do programów lekowych. Poza kwestią spełniania określonych kryteriów włączenia, **pacjent w pierwszej kolejności musi również zostać poddany tradycyjnej terapii. W wielu obszarach terapeutycznych nie ma możliwości włączenia leków biologicznych jako leków pierwszego rzutu**, nawet w przypadku, gdy jest pewność, że tradycyjna terapia nie przyniesie pożądanych skutków. Dodatkowo w obszarze chorób zapalnych, w przypadku pacjentów, u których uzyskano remisję (stan braku objawów) leczenie jest przerywane. Dopiero wznowa choroby umożliwia kontynuację leczenia (po kolejnej kwalifikacji oraz po upływie minimalnego czasu określonego w programie lekowym). Rozwiązania tego rodzaju są wprowadzone w celu ograniczania wydatków związanych z leczeniem biologicznym, ale w bezpośredni sposób wpływają również na dostępność leczenia. Oczywiście można argumentować, iż środki zaoszczędzone np. przez wstrzymanie leczenia biologicznego u jednego pacjenta w stanie remisji, umożliwią rozpoczęcia terapii u drugiego. Jednakże takie podejście nie uwzględnia interesu danego pacjenta, u którego decyzje terapeutyczne o ewentualnym przerwaniu terapii (lub konieczności jej kontynuowania) winny być podejmowane przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z nim.

*W opinii Rady Naukowej Raportu coraz większy udział leków biopodobnych będzie miał korzystny wpływ na dostępność terapii biologicznej dla pacjentów poprzez wzrost konkurencyjności rynku tych leków. Jednakże, po pierwsze, należy zagwarantować, iż oszczędności uzyskane w systemie refundacji dzięki lekom biopodobnym zostaną wykorzystane na zwiększenie liczby pacjentów w programach lekowych oraz na objęcie refundacją nowych (innowacyjnych) leków, a także uwzględnienie zmian rejestracyjnych dotyczących zakresu wskazań. Po drugie, bez istotnego zwiększenia nakładów na leczenie biologiczne w Polsce, nie będzie możliwe wyraźne poprawienie dostępności do tych terapii. Po trzecie, zapisy programów lekowych winny w większym stopniu uwzględniać interes i dobro pacjenta.*



Instytut Ochrony Zdrowia  
ul. Filtrowa 70 lok. 5  
02-057 Warszawa  
e-mail: [biuro@ioz.org.pl](mailto:biuro@ioz.org.pl)  
[www.ioz.org.pl](http://www.ioz.org.pl)

