

Leki biopodobne w UE

Poradnik dla pracowników służby zdrowia

Przygotowany wspólnie przez Europejską Agencję
Leków i Komisję Europejską



Spis treści

Przedmowa	2
Streszczenie	3
Leki biologiczne: informacje ogólne	5
Najistotniejsze cechy leków biologicznych	5
Leki biopodobne: definicja i charakterystyka	8
Dlaczego leki biopodobne nie są uznawane za leki generyczne	10
Badania rozwojowe i dopuszczenie do obrotu leków biopodobnych w UE	12
Podstawy prawne	12
Proces dopuszczania do obrotu leków biopodobnych w UE	12
Wyniki badań naukowych wymagane do dopuszczenia do obrotu	12
Immunogenność	20
Ekstrapolacja	22
Bezpieczeństwo leków biopodobnych	24
Uwagi ogólne dotyczące bezpieczeństwa leków biopodobnych	24
Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych, w tym leków biopodobnych	24
Identyfikowalność: znaczenie identyfikacji leków biologicznych po nazwie handlowej i numerze serii	25
W jaki sposób pracownicy służby zdrowia mogą pomóc w usprawnieniu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie leków biologicznych	26
Informacje dotyczące przepisywanych leków biopodobnych i raportów oceniających sporządzanych przez EMA	27
Informacje dotyczące przepisywania leków: charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)	27
Informacje dotyczące biopodobieństwa: raport oceniający	27
Znaczenie dostępności leków biopodobnych	28
Zastępowalność, zamiana i zamienność: obowiązki EMA i państw członkowskich	29
Definicje	29
Obowiązki EMA i państw członkowskich	29
Informacje o lekach biopodobnych dla pacjentów	30
Udział UE w regulacji leków biopodobnych na świecie	31
Dokumenty referencyjne	32
Wykaz skrótów	33
Słowniczek	34



Przedmowa

*Prof. Guido Rasi,
dyrektor wykonawczy EMA*

Leki biologiczne, często wytwarzane przy użyciu najnowocześniejszej biotechnologii, zmieniły perspektywę pacjentów cierpiących na wiele schorzeń przewlekłych, nierzadko prowadzących do niepełnosprawności. Coraz większą liczbę leków biologicznych stanowią „leki biopodobne”, tj. leki, które we wszystkich istotnych aspektach wykazują wysokie podobieństwo do już zatwierdzonych leków biologicznych.

UE stała się pionierem w prawnej regulacji leków biopodobnych, ustanawiając wytyczne dla ich rozwoju oraz dopuszczania do obrotu. Odkąd w 2006 r. UE zatwierdziła pierwszy lek biopodobny, pracownicy służby zdrowia zdobywają coraz większe doświadczenie w ich stosowaniu. Dziś leki biopodobne są integralną częścią skutecznych i bezpiecznych dla pacjentów terapii biologicznych dostępnych w UE.

Pracownicy służby zdrowia odgrywają pierwszoplanową rolę w opiece nad pacjentami, istotne jest zatem, aby mieli oni dostęp do rzetelnych informacji: czym są te leki i jakie są podstawy naukowe ich badań klinicznych, zasad dopuszczenia do obrotu i monitorowania bezpieczeństwa ich stosowania. Niniejszy poradnik przygotowano by dostarczyć pracownikom służby zdrowia informacje dotyczące zarówno danych naukowych, jak i przepisów prawnych.



Podmioty biorące udział w opracowaniu tego poradnika

Europejska Agencja Leków przygotowała niniejszy poradnik we współpracy z Komisją Europejską i pracownikami naukowymi z państw członkowskich UE, po konsultacjach z unijnymi organizacjami pracowników służby zdrowia.

Streszczenie

- ▶ Od czasu zatwierdzenia pierwszego leku biopodobnego w 2006 r. UE stała się pionierem w prawnej regulacji rynku leków biopodobnych. W ciągu ostatnich 10 lat UE zatwierdziła największą liczbę leków biopodobnych na świecie, zdobywając znaczące doświadczenie w zakresie ich stosowania i bezpieczeństwa.
- ▶ Dane pozyskane z **ponad 10 letniego doświadczenia klinicznego** pokazują, że zatwierdzone przez EMA leki biopodobne mogą być stosowane we wszystkich zaakceptowanych wskazaniach równie **bezpiecznie i skutecznie** jak inne **leki biologiczne**.
- ▶ Lek biopodobny jest to lek biologiczny wykazujący wysokie podobieństwo do innego, już zatwierdzonego w UE leku biologicznego (tzw. leku referencyjnego).
- ▶ Ze względu na fakt, że leki biopodobne wytwarzane są w żywych organizmach, mogą występować niewielkie różnice w porównaniu z lekiem referencyjnym. Te niewielkie różnice nie są istotne klinicznie, tzn. **leki są tak samo bezpieczne i skuteczne jak leki referencyjne**. Naturalna zmienność jest nieodłączną cechą wszystkich leków biologicznych, dlatego też podlegają one ścisłym kontrolom, które gwarantują, że nie wpłynie ona na sposób działania leku czy bezpieczeństwo jego stosowania.
- ▶ Leki biopodobne dopuszczane się do obrotu na podstawie **tych samych norm jakości, bezpieczeństwa i skuteczności**, które są stosowane do wszystkich leków biologicznych zatwierdzonych w UE.
- ▶ Celem rozwoju leków biopodobnych jest wykazanie biopodobieństwa, czyli **wysokiego podobieństwa pod względem struktury, aktywności biologicznej oraz profilu skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności**.
- ▶ Dzięki wykazaniu biopodobieństwa można opierać się na danych z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności dotyczących leku referencyjnego. Pozwala to uniknąć zbędnego powtarzania badań klinicznych, które przeprowadzono już dla leku referencyjnego.
- ▶ Wykazanie biopodobieństwa opiera się na kompleksowych badaniach porównawczych z lekiem referencyjnym.
- ▶ Jeżeli lek biopodobny wykazuje wysokie podobieństwo do leku referencyjnego i dane dotyczące jego bezpieczeństwa i skuteczności w zakresie jednego wskazania leczniczego są porównywalne, dane te można ekstrapolować na inne, już zatwierdzone, wskazania dla leku referencyjnego. **Ekstrapolacja** musi być **poparta dowodami naukowymi** uzyskanymi w badaniach porównawczych (jakościowych, nieklinicznych i klinicznych).
- ▶ Zasada ekstrapolacji nie jest nową, lecz przyjętą i powszechnie stosowaną zasadą naukową w przypadku wprowadzania zmian w procesie wytwarzania leków biologicznych, posiadających wiele wskazań (np. dotyczących nowej postaci leku). W większości przypadków nie ma konieczności powtarzania badań klinicznych dla wszystkich wskazań, za wystarczające uznawane są wyniki badań porównawczych jakościowych oraz badań in vitro.

- ▶ Zezwolenia na dopuszczenie do obrotu we wszystkich wskazaniach dotyczących leków biologicznych (w tym leków biopodobnych) wydawane są na podstawie rzetelnych dowodów naukowych.
- ▶ Bezpieczeństwo leków biopodobnych jest monitorowane w identyczny sposób jak dla wszystkich innych leków. Nie istnieją szczególne wymagania dotyczące bezpieczeństwa mające zastosowanie jedynie do leków biopodobnych.
- ▶ Przez ostatnie 10 lat działania unijnego systemu monitorowania bezpieczeństwa tych leków, **nie stwierdzono żadnych istotnych różnic** między lekami biopodobnymi a ich lekami referencyjnymi **w zakresie rodzaju, ciężkości ani częstotliwości występowania działań niepożądanych.**
- ▶ Konkurencyjność leków biopodobnych może nieść korzyści dla systemów opieki zdrowotnej w UE, poprzez poprawę dostępności pacjentów do bezpiecznych i skutecznych leków biologicznych o udowodnionej jakości.
- ▶ EMA nie reguluje **zastępowalności, zamiany i zamienności** leku referencyjnego lekiem biopodobnym. Kwestie te pozostają w gestii narodowej państw członkowskich UE.



Leki biologiczne: informacje ogólne

Leki biologiczne zawierają substancje czynne pochodzenia biologicznego, takiego jak żywe komórki lub organizmy. Leki te mają ugruntowaną pozycję w praktyce klinicznej i w wielu przypadkach są niezbędne do leczenia ciężkich i przewlekłych schorzeń, takich jak cukrzyca, choroby autoimmunologiczne i nowotwory.

Najistotniejsze cechy leków biologicznych

Większość obecnie stosowanych klinicznie leków biologicznych zawiera substancje czynne składające się z białek. Mogą one różnić się rozmiarem i strukturą, począwszy od białek prostych, jak insulina lub hormon wzrostu, po białka bardziej złożone, takie jak czynniki krzepnięcia krwi lub przeciwciała monoklonalne (ryc. 1).

Ścisła kontrola wytwarzania leków biologicznych

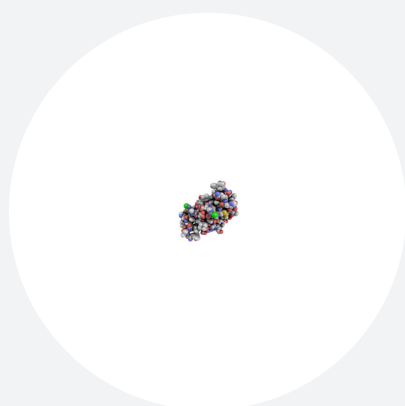
Wytwarzanie leków biologicznych jest zwykle bardziej złożonym procesem niż pozyskiwanie cząsteczek wytworzonych chemicznie. Większość leków biologicznych produkowanych jest z zastosowaniem metod biotechnologicznych, często wykorzystujących skomplikowane systemy

komórkowe i technologię rekombinacji DNA. Prawodawstwo unijne narzuca ściśle określone wymogi w procesie wytwarzania leków:

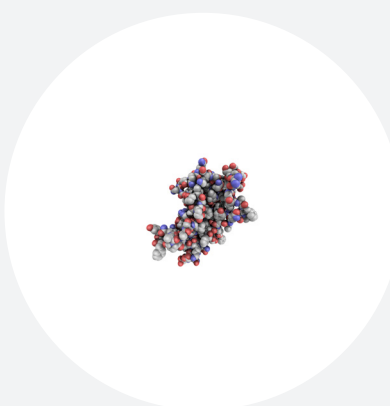
- ▶ producenci unijni muszą posiadać zezwolenie na wytwarzanie i są prawnie zobowiązani do przestrzegania zasad dobrej praktyki wytwarzania (GMP), tj. zapewniającej uzyskanie leku o udowodnionej jakości;
- ▶ narodowe organy kompetentne w krajach UE (w Polsce – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) regularnie przeprowadzają kontrole miejsc wytwarzania leków pod względem zgodności z wymogami GMP;
- ▶ jeżeli niektóre etapy wytwarzania odbywają się poza granicami UE, producenci spoza UE, importerzy i hurtownicy są zobowiązani do przestrzegania takich samych, ściśle określonych wymogów, jak również podlegają oni regularnym kontrolom.

W przypadku leków biologicznych niektóre wymogi GMP zostały dostosowane, tak aby uwzględnić specyfikę tych leków (np. stosowanie odpowiednich technik aseptycznych, przechowywanie w lodówce i inne warunki przechowywania, trwałość, transport itp.).

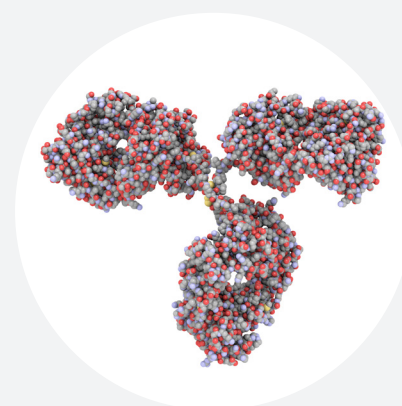
Rycina 1. Przykłady białek występujących w lekach biologicznych



Insulina
5808 daltonów



Hormon wzrostu
22 000 daltonów



Przeciwciało monoklonalne
150 000 daltonów

Struktura wielkocząsteczkowa

W porównaniu z niewielkimi substancjami chemicznymi leki biologiczne składają się z dużych i często złożonych struktur cząsteczkowych. Do badania ich właściwości fizykochemicznych i funkcjonalnych, takich jak struktura cząsteczkowa, modyfikacje białek i aktywność biologiczna, wykorzystuje się zaawansowane metody analityczne (np. mapowanie peptydów, spektrometrię masową i testy komórkowe).

Nieodłączny stopień zmienności

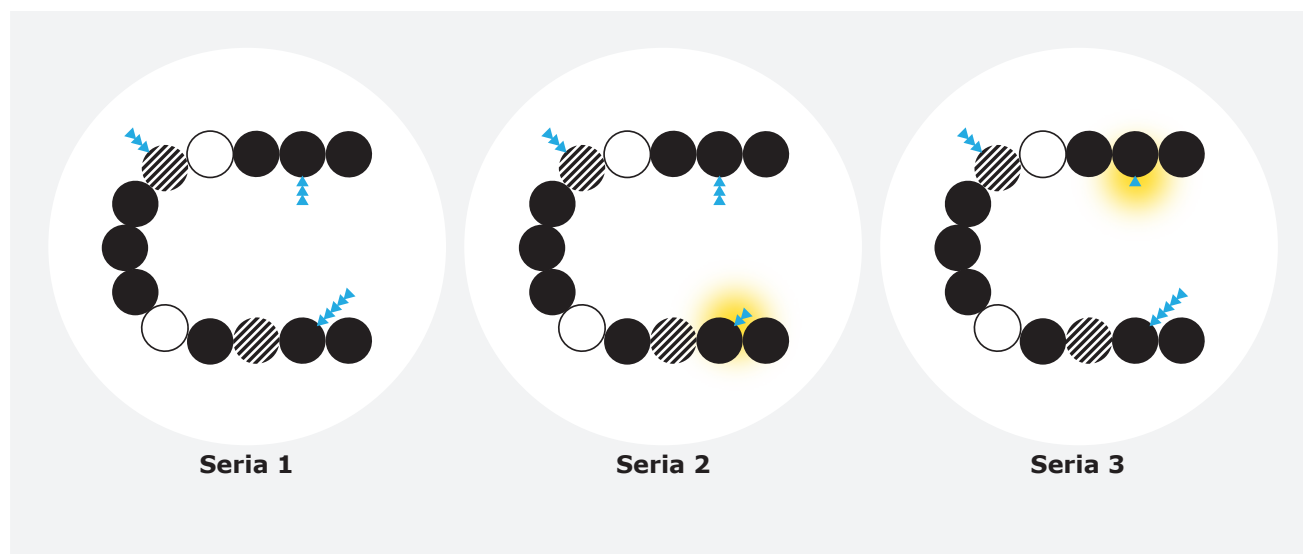
Leki biologiczne są wytwarzane przez żywe organizmy, które są zmienne z natury. Substancja czynna w gotowym leku biologicznym może zatem cechować się pewnym nieodłącznym stopniem nieznacznej zmienności („mikroheterogennością”). Ta nieznaczna zmienność musi mieścić się w dopuszczalnym zakresie, tak aby zapewnić jednolity poziom bezpieczeństwa i skuteczności.

Osiąga się to poprzez opracowanie takiego procesu wytwarzania, aby zagwarantować, że właściwości otrzymywanej substancji czynnej będą mieścić się w pożądanym, ustalonym zakresie.

Tego rodzaju stopień nieznacznej zmienności może występować w obrębie jednej serii lub między seriami tego samego leku biologicznego (ryc. 2), w szczególności w przypadku gdy procesy wytwarzania są modyfikowane po dopuszczeniu produktu do obrotu, podczas obecności produktu na rynku (np. zwiększenie wielkości produkcji). Ścisłe kontrole serii są zawsze prowadzone aby pomimo tej zmienności, zapewnić stałość jakości kolejnych serii oraz aby zagwarantować, że te niewielkie różnice (w obrębie jednej serii lub między seriami) nie mają wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność leku. W praktyce, jeżeli stosuje się ten sam proces wytwarzania, zmienność w obrębie jednej serii lub między seriami jest niewielka.

Rycina 2. Przykładowa zmienność między kolejnymi seriami leku biologicznego dopuszczonych do obrotu w UE

Kolejne serie tego samego leku biologicznego mogą wykazywać niewielki stopień zmienności (żółty cień) w dopuszczalnym zakresie, np. pod względem glikozylacji (cząsteczki cukru przyłączone do białka, przedstawione w postaci małych niebieskich trójkątów). Sekwencja aminokwasów (przedstawiona za pomocą kółek) i aktywność biologiczna białka pozostają takie same we wszystkich seriach, nawet jeżeli występują niewielkie różnice w łańcuchach cukru.



Ścisła kontrola jakości leków biologicznych

Jakość wszystkich leków (biologicznych i nie-biologicznych) dopuszczonych do obrotu w UE jest rygorystycznie kontrolowana. W odniesieniu do leków biologicznych kontrola ta obejmuje badania ich specyficznych właściwości fizykochemicznych, aktywności biologicznej, zawartości zanieczyszczeń, jałowości i trwałości, aby zapewnić spełnienie wszystkich wymaganych norm, zanim poszczególne serie zostaną dopuszczone do obrotu.

Naturalna zmienność jest nieodłączną cechą wszystkich leków biologicznych, przy czym podczas ich wytwarzania zawsze prowadzone są ścisłe kontrole, aby zagwarantować, że nie wpłynie ona na sposób działania lub bezpieczeństwo leku.

Potencjalna immunogenność

Układ odpornościowy posiada zdolność rozpoznawania obcych białek i reagowania na nie. Leki biologiczne zazwyczaj nie wywołują odpowiedzi immunologicznej, lecz gdy do tego dojdzie, jest ona ograniczona (np. przejściowe pojawienie się przeciwciał). Działania niepożądane o charakterze immunologicznym (np. reakcje związane z wlewem/infuzją lub reakcje w miejscu wstrzyknięcia) zwykle nie są ciężkie. W rzadkich przypadkach odpowiedź immunologiczna na lek biologiczny może być jednak ciężka i zagrażać życiu.

Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi biologicznemu („przeciwciała anty-lek”, nazywane też w skrócie „ADA – anti-drug antibodies”) mogą również zneutralizować działanie leku i zmniejszyć jego skuteczność. W związku z tym potencjalna immunogenność każdego leku biologicznego musi być zawsze oceniona.

Leki biopodobne: definicja i charakterystyka

Lek biopodobny jest to lek biologiczny wykazujący wysokie podobieństwo do innego, już wprowadzonego do obrotu w UE, leku biologicznego (tzw. leku referencyjnego)^{1,2}. Podmioty odpowiedzialne mogą wprowadzać do obrotu leki biopodobne po upływie okresu ochrony rynkowej leku referencyjnego (po 10 latach).

Leki biopodobne są lekami biologicznymi, w związku z tym wszystkie charakterystyczne właściwości leków biologicznych odnoszą się również do leków biopodobnych.

Ze względu na naturalną zmienność źródła biologicznego i unikalny dla każdego producenta proces wytwarzania mogą wystąpić niewielkie różnice między lekiem biopodobnym a jego lekiem referencyjnym (tabela 1 i ryc. 3). Podczas wytwarzania zawsze prowadzone są ścisłe kontrole, aby zagwarantować, że te niewielkie różnice nie wpłyną na sposób działania leku czy jego bezpieczeństwo. Różnice te nie są istotne klinicznie pod względem bezpieczeństwa czy skuteczności.

Tabela 1. Cechy szczególne leków biopodobnych

Wysokie podobieństwo do leku referencyjnego	Właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne leku biopodobnego wykazują wysokie podobieństwo do właściwości leku referencyjnego. Mogą wystąpić niewielkie różnice w porównaniu z lekiem referencyjnym, ale nie są one istotne klinicznie pod względem bezpieczeństwa czy skuteczności.
Brak istotnych klinicznie różnic w porównaniu z lekiem referencyjnym	Nie przewiduje się różnic w skuteczności klinicznej. Badania kliniczne, na podstawie których zatwierdza się lek biopodobny, potwierdzają, że ewentualne różnice nie będą mieć wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność leku.
Zmienność leku biopodobnego utrzymywana w ściśle określonych granicach	Nieznaczna zmienność jest dopuszczalna jedynie wówczas, gdy dowody naukowe wykazują, iż nie wpływa ona na bezpieczeństwo ani skuteczność leku biopodobnego. Zakres zmienności dozwolonej dla danego leku biopodobnego jest taki sam jak zakres zmienności dozwolonej między seriami leku referencyjnego. Osiągane jest to dzięki sprawdzonemu procesowi wytwarzania, który zapewnia wysoką jakość wszystkich serii leku.
Takie same rygorystyczne normy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności	Leki biopodobne uzyskują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie tych samych ścisłych norm jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, które mają zastosowanie do wszystkich innych leków.

Jeżeli substancja czynna jest białkiem, lek biopodobny i lek referencyjny muszą zawierać to samo białko (tj. tę samą sekwencję aminokwasów) o tej samej strukturze „3D” (struktura przestrzenna białka). Sekwencja aminokwasów i struktura przestrzenna białka to główne czynniki określające aktywność biologiczną, która musi być taka sama w przypadku leku biopodobnego i leku referencyjnego.

Gotowe leki biopodobne i referencyjne muszą być tak samo dawkowane i muszą posiadać taką samą drogę podania. Dopuszczalne są pewne różnice o ile nie

mają one wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność leku, np. różnice w składzie substancji pomocniczych leku, różnice w postaci farmaceutycznej (np. proszek do sporządzenia roztworu a gotowy roztwór do wstrzyknięcia) i różnice aplikatora (np. rodzaj peny do wstrzykiwania).

Obecnie większość zarejestrowanych w UE leków biopodobnych zawiera białka jako substancje czynne. Tabela 2 zawiera wykaz grup leków biologicznych, do których należą zatwierdzone na terenie UE leki biopodobne.

Rycina 3. Przykładowe różnice między lekiem biopodobnym a lekiem referencyjnym

Różnice (żółty cień) między lekiem biopodobnym a lekiem referencyjnym są porównywalne do zmienności, jaka może wystąpić między różnymi seriami tego samego leku biologicznego (ryc. 2). Niewielkie różnice, np. w glikozylacji (przedstawionej w postaci małych niebieskich trójkątów), mogą być dopuszczalne, natomiast sekwencja aminokwasów (kółka) i aktywność biologiczna musi być taka sama.

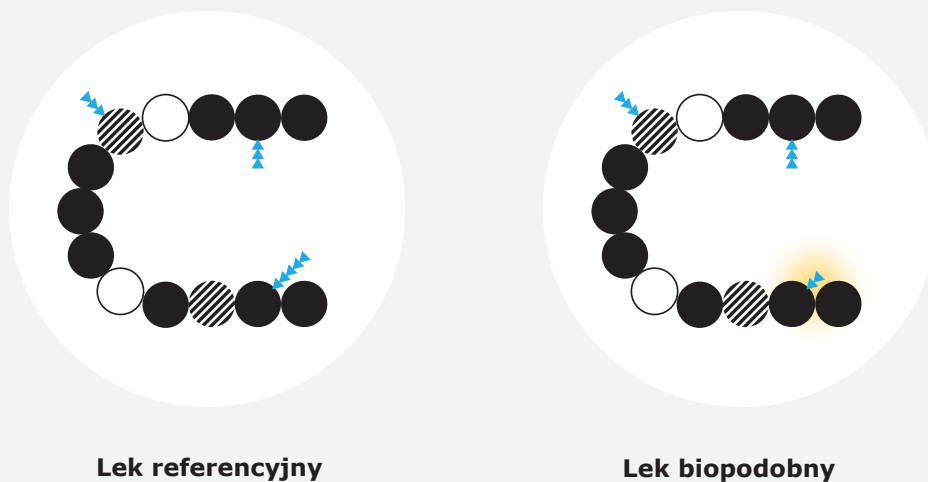


Tabela 2. Grupy leków biologicznych, do których należą leki biopodobne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE

Grupa leków biologicznych	Lek biopodobny zatwierdzony w UE (09/2019)
Polisacharydy	
Heparyny drobnocząsteczkowe	▶ Enoksaparyna
Białka	
Czynniki wzrostu	▶ Erytropoetyna ▶ Filgrastym ▶ Pegfilgrastym
Hormony	▶ Folitropina alfa ▶ Insulina glargine ▶ Somatotropina (hormon wzrostu) ▶ Teryparatyd ▶ Insulina lispro
Białka fuzyjne	▶ Etanercept

Grupa leków biologicznych	Lek biopodobny zatwierdzony w UE (09/2019)
Białka	
Przeciwciała monoklonalne	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliksymab ▶ Rytuksymab ▶ Bewacyzumab ▶ Trastuzumab

Dlaczego leki biopodobne nie są uznawane za leki generyczne

Leku biopodobnego nie uznaje się za odtwórczy (generyczny) odpowiednik leku biologicznego. Wynika to przede wszystkim z faktu, że naturalna zmienność i bardziej złożony sposób wytwarzania leków biologicznych nie pozwalają na dokładne odtworzenie mikroheterogenności cząsteczkowej.

W rezultacie, przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wymagana jest większa liczba badań niż dla leku generycznego aby wykazać, iż niewielkie różnice pomiędzy lekiem

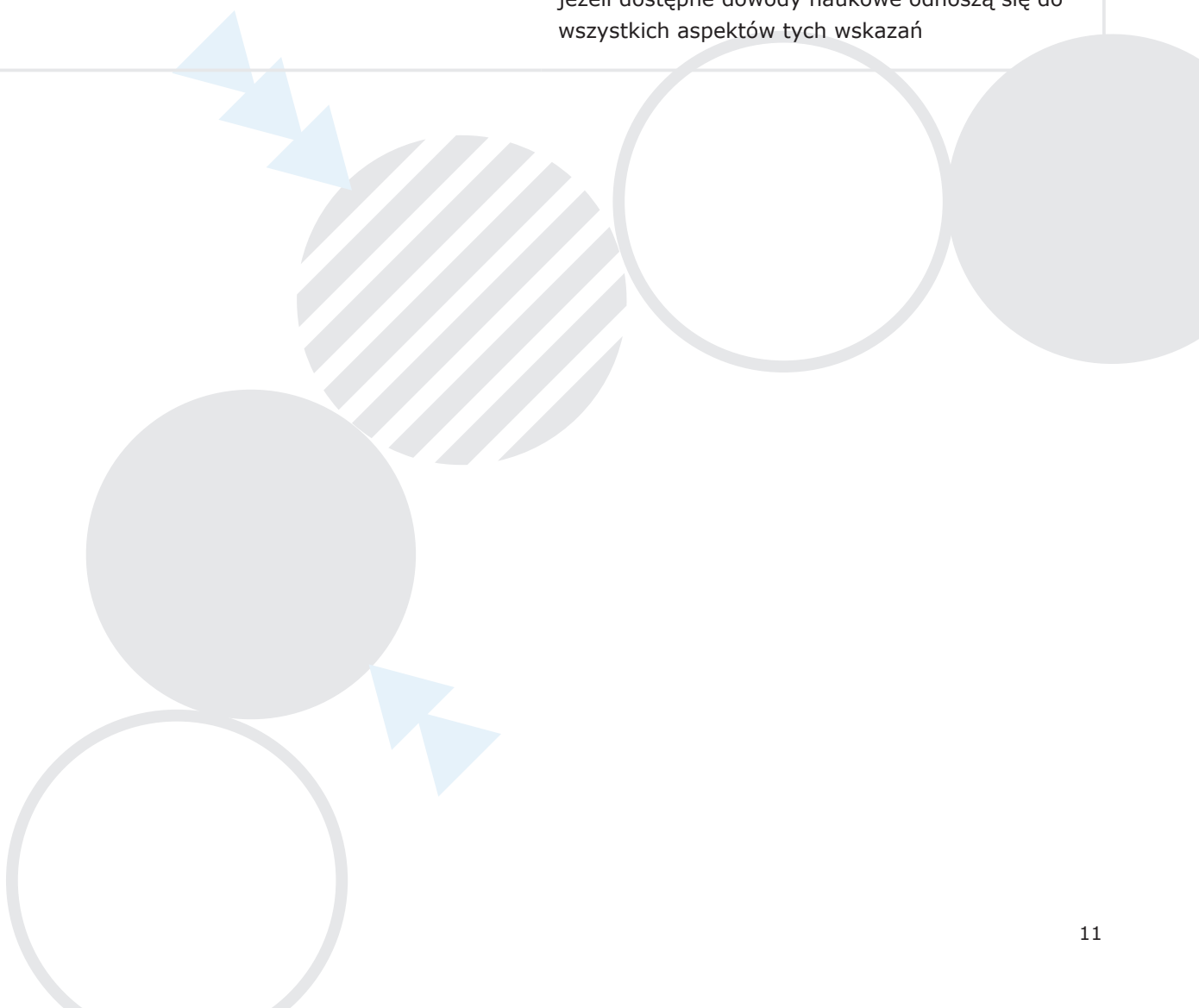
biopodobnym a referencyjnym nie mają wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo leku biopodobnego.

Tabela 3. porównanie badań rozwojowych oraz cech charakterystycznych leków generycznych i leków biopodobnych."

Tabela 3. Porównanie badań rozwojowych oraz cech charakterystycznych leków generycznych i leków biopodobnych

Lek odtwórczy	Lek biopodobny
Zwykle wytwarzany w drodze syntezy chemicznej	Uzyskiwany ze źródła biologicznego
Zasadniczo możliwe jest uzyskanie identycznej cząsteczki	Ze względu na unikalne metody wytwarzania leków biologicznych i naturalną zmienność biologiczną istnieje jedynie możliwość odtworzenia cząsteczki wykazującej wysokie podobieństwo
W większości mniejsze, łatwiejsze do scharakteryzowania cząsteczki	Większe cząsteczki o bardziej złożonej strukturze, które wymagają wykorzystania wielu technologii w celu ich scharakteryzowania
Pełne wymagania dotyczące jakości farmaceutycznej	Pełne wymagania dotyczące jakości farmaceutycznej oraz dodatkowe badania jakościowe porównujące budowę i aktywność biologiczną leku biopodobnego i leku referencyjnego

Lek odtwórczy	Lek biopodobny
<p>Badanie mające na celu wykazanie biorównoważności (tj. takiej samej szybkości i stopnia uwalniania substancji czynnej leku referencyjnego i odtwórczego w podobnych warunkach)</p>	<p>Wykazanie biopodobieństwa w badaniach porównawczych (kompleksowe bezpośrednie porównanie leku biopodobnego i leku referencyjnego w celu wykazania wysokiego podobieństwa w strukturze chemicznej, funkcji biologicznej, skuteczności, bezpieczeństwie i immunogenności)</p>
<p>Wymogi w zakresie danych klinicznych obejmują przede wszystkim farmakokinetyczne badania biorównoważności</p>	<p>Oprócz porównawczych badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wymagane mogą być również dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, zwłaszcza w przypadku bardziej złożonych leków biologicznych</p>
<p>Wszystkie wskazania do stosowania zatwierdzone dla leku referencyjnego mogą zostać przyznane na podstawie wykazanej biorównoważności bez potrzeby przedstawiania dodatkowych danych klinicznych</p>	<p>W odniesieniu do każdego wskazania do stosowania należy uzasadnić skuteczność i bezpieczeństwo leku. Badania kliniczne leku biopodobnego zazwyczaj nie są jednak potrzebne w odniesieniu do każdego wskazania zatwierdzonego dla leku referencyjnego. Po wykazaniu biopodobieństwa możliwa jest ekstrapolacja danych dla pozostałych wskazań, jeżeli dostępne dowody naukowe odnoszą się do wszystkich aspektów tych wskazań</p>



Badania rozwojowe i dopuszczenie do obrotu leków biopodobnych w UE

Solidne ramy prawne dla leków biopodobnych

Rejestracja leków w UE opiera się na ugruntowanych podstawach prawnych, obejmujących wprowadzoną w 2004 r. specjalną procedurę dopuszczania do obrotu leków biopodobnych. UE stała się pionierem w regulacji leków biopodobnych od czasu zatwierdzenia pierwszego z nich (hormonu wzrostu – somatotropiny) w 2006 r. Od tego czasu UE dopuściła do obrotu największą liczbę leków biopodobnych na świecie i w konsekwencji ma największe doświadczenie w zakresie ich stosowania i monitorowania bezpieczeństwa.

Na przestrzeni tych lat EMA opublikowała wytyczne naukowe, aby pomóc producentom w spełnieniu rygorystycznych wymogów prawnych dotyczących dopuszczania leków biopodobnych do obrotu. Wytyczne ewaluowały w odpowiedzi na potrzebę dostosowania ich do szybkiego postępu w dziedzinie biotechnologii oraz badań analitycznych oraz potrzebę uwzględnienia coraz większego doświadczenia w zakresie klinicznego stosowania tych leków.

Wiedza i doświadczenie zdobyte przez UE na przestrzeni ostatnich 10 lat pomogły nadać kształt obecnym wymaganiom niezbędnym do dopuszczania leków biopodobnych do obrotu.

Proces dopuszczania do obrotu leków biopodobnych w UE

Wszystkie leki wytwarzane z wykorzystaniem biotechnologii i te stosowane w określonych wskazaniach (np. leczenie chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych i autoimmunologicznych) muszą zostać zatwierdzone w UE przez EMA (w drodze tzw. procedury scentralizowanej).

Niemal wszystkie leki biopodobne stosowane w UE zatwierdzono na drodze tej procedury, ponieważ w procesie ich wytwarzania wykorzystywane są metody biotechnologiczne. Niektóre leki biopodobne (np. niektóre heparyny drobnocząsteczkowe pozyskiwane z błony śluzowej jelita świni) mogą zostać zarejestrowane na szczeblu krajowym.

Kiedy podmiot odpowiedzialny ubiega się w EMA o pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu, dane dotyczące tego leku są oceniane zarówno przez Komitet Naukowy ds. Leków Stosowanych u Ludzi i Komitet Naukowy ds. Oceny Bezpieczeństwa CHMP i PRAC), jak również przez unijnych ekspertów ds. leków biologicznych (grupa robocza ds. biologii i biotechnologii, Biologics Working Party), a także przez specjalistów w zakresie leków biopodobnych (grupa robocza ds. leków biopodobnych, *Biosimilar Working Party*).

Po przeprowadzeniu analizy dostarczonych danych EMA wydaje opinię naukową przesyłaną następnie do Komisji Europejskiej, która wydaje ostatecznie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE.

Wyniki badań naukowych wymagane do dopuszczenia do obrotu

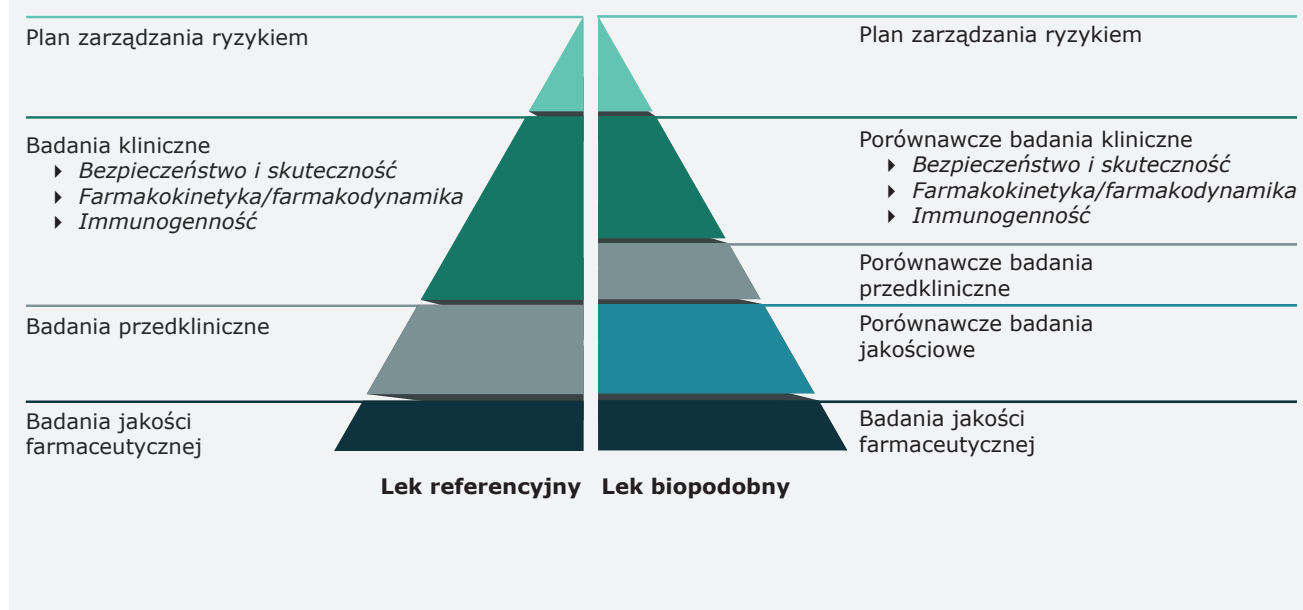
Leki są dopuszczane do obrotu, gdy badania dotyczące ich jakości farmaceutycznej, bezpieczeństwa i skuteczności wykazują w sposób przekonujący, że korzyści medyczne przewyższają ryzyko związane z ich stosowaniem („pozytywny stosunek korzyści do ryzyka”). W przypadku każdego leku biologicznego, w skład którego wchodzi nowa substancja czynna, pozytywny stosunek korzyści do ryzyka zależy głównie od przedstawienia dowodów dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności z kluczowych badań przeprowadzonych z udziałem ludzi (ryc. 4) i popartego rzetelnymi danymi dotyczącymi jakości farmaceutycznej i danymi nieklinicznymi.

W przypadku leków biopodobnych, pozytywny stosunek korzyści do ryzyka wynika z udowodnienia biopodobieństwa, tj. że substancja czynna wykazuje wysokie podobieństwo do leku referencyjnego (ryc. 4). Dowody te uzyskuje się na drodze przeprowadzenia kompleksowych badań porównawczych z lekiem referencyjnym (ryc. 5) oraz na podstawie rzetelnych danych dotyczących jakości farmaceutycznej. Wyka-

zanie wysokiego podobieństwa leku biopodobnego z lekiem referencyjnym w dużej mierze opiera się na doświadczeniu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zdobytym dla leku referencyjnego.

Tabela 4 przedstawia zestawienie porównujące badania rozwojowe dla leku biopodobnego i leku referencyjnego.

Rycina 4. Porównanie badań dla leku biopodobnego i leku referencyjnego wymaganych do uzyskania pozwolenia na dopuszczenia do obrotu



Dane niekliniczne i kliniczne wymagane do dopuszczenia do obrotu leku biopodobnego różnią się od danych wymaganych dla leku biologicznego zawierającego nową substancję czynną.

Jest tak dlatego, że wykazanie biopodobieństwa leku biopodobnego opiera się na wykorzystaniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozyskanych dla leku referencyjnego.

Tabela 4. Zestawienie porównujące badania rozwojowe dla leku biopodobnego i leku referencyjnego

Lek biologiczny, w skład którego wchodzi nowa substancja czynna (tzn. lek referencyjny)	Lek biopodobny
Brak wcześniejszej wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności	Wiedza na temat bezpieczeństwa i skuteczności zdobyta podczas stosowania klinicznego leku referencyjnego
Badanie ma na celu wykazanie bezpieczeństwa i skuteczności nowej substancji czynnej u pacjentów	Badanie ma na celu wykazanie porównywalnego bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów poprzez ustalenie biopodobieństwa
Badania porównawcze tylko w przypadku zmian w procesie wytwarzania (np. produkowania większych serii do badań klinicznych)	Kompleksowe badania porównawcze z lekiem referencyjnym
Pełne dane niekliniczne (farmakologia i toksykologia)	Ilość danych nieklinicznych uwarunkowana wynikami badań jakościowych
Konwencjonalne badania kliniczne mające na celu wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do wszystkich deklarowanych wskazań do stosowania	Porównawcze badania kliniczne mające na celu wykluczenie różnic istotnych klinicznie
Badania mają głównie na celu wykazanie korzyści przez porównanie z placebo lub z obecnym standardem leczniczym z zastosowaniem 'twardych' punktów końcowych (np. efekt długoterminowy, śmiertelność, uszkodzenie strukturalne) w odpowiedniej populacji pacjentów	Badania mają głównie na celu wykazanie równoważności klinicznej z lekiem referencyjnym, w których stosuje się 'miękkie' punkty końcowe w populacji, u której możliwe jest wykrycie różnic pomiędzy produktami podczas ich klinicznego stosowania
Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka ustalany głównie na podstawie badań bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzanych na populacji docelowej	Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka oparty na wykazaniu biopodobieństwa (za pomocą badań porównawczych)

Identyczne normy jakości farmaceutycznej dla wszystkich leków

Podmioty odpowiedzialne w UE wytwarzające leki, w tym leki biopodobne, muszą wykazać za pomocą dużej liczby danych, że lek jest wytwarzany zgodnie z przyjętymi normami i że jest odpowiedni dla zamierzonego wskazania klinicznego (co określa się jako „jakość farmaceutyczną”).

Badania mające na celu potwierdzenie jakości farmaceutycznej powinny dostarczyć szczegółowych danych dotyczących:

- ▶ charakterystyki strukturalnej i innych właściwości fizykochemicznych;
- ▶ zawartości zanieczyszczeń (ślady pozostałości z procesu wytwarzania należy kontrolować i nie mogą one przekraczać dopuszczalnych norm);
- ▶ aktywności biologicznej;
- ▶ substancji pomocniczych i materiałów wyjściowych;
- ▶ mocy i postaci leku;
- ▶ kontroli procesu wytwarzania (aby zapewnić, że substancja czynna i produkt gotowy mieszczą się w dopuszczalnych zakresach specyfikacji technicznej);
- ▶ trwałości substancji czynnej i produktu końcowego w okresie ważności, w określonych warunkach przechowywania.

Badania porównawcze: podstawa wytwarzania leku biopodobnego

Rozwój leku biopodobnego w dużej mierze opiera się na badaniach porównawczych mających na celu ustalenie biopodobieństwa z lekiem referencyjnym. Polega to na przeprowadzeniu kompleksowego, bezpośredniego porównania leku biopodobnego z lekiem referencyjnym (ryc. 5).

Porównywalność rozumiana jest jako wieloetapowy proces, który jest dostosowywany do każdego produktu (ryc. 5); informacje pochodzące z początkowych porównawczych badań¹ jakościowych (etap 1) wykorzystuje się do określenia zakresu i rodzaju badań nieklinicznych (etap 2) i klinicznych² (etap 3) niezbędnych na następnym etapie tworzenia leku, przy czym badania zawsze mają na celu wykluczenie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem biopodobnym a referencyjnym.

Porównywalność jest znaną zasadą w kontroli leków: kompleksowe porównawcze badania jakościowe pozwalają na wykazanie wysokiego podobieństwa właściwości fizykochemicznych i aktywności biologicznej.

Porównawcze badania kliniczne i niekliniczne, wykluczają różnice, które mogłyby mieć wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność leku.

Etap 1 Porównawcze badania jakości

W badaniach *in vitro* porównuje się strukturę białkową i funkcję biologiczną za pomocą czułych technik umożliwiających wykrycie niewielkich klinicznie istotnych różnic pomiędzy lekiem biopodobnym a jego lekiem referencyjnym. Badania te są znacznie czulsze niż badania kliniczne w wykrywaniu takich różnic, ponieważ często występuje zmienność między ludźmi uczestniczącymi w badaniach klinicznych. Różnice, które mogą wpłynąć na bezpieczeństwo, skuteczność lub immunogenność kliniczną, wymagają dalszych badań (np. w ramach porównawczych badań przedklinicznych i klinicznych, etapy 2 i 3).

Etap 2 Porównawcze badania przedkliniczne

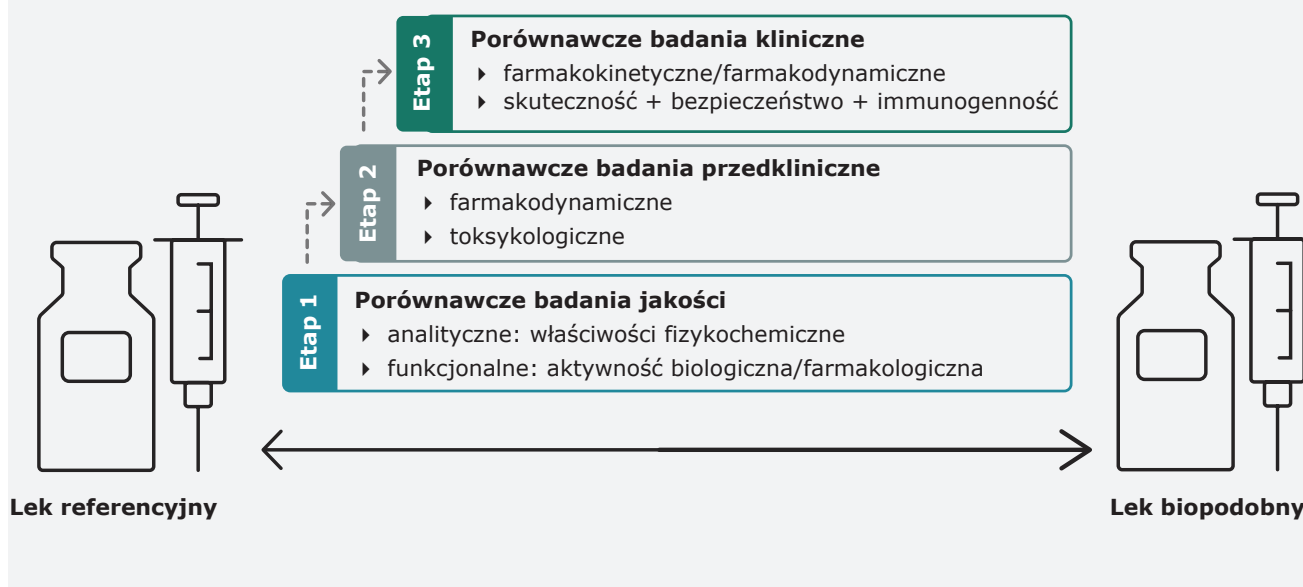
Badania te obejmują farmakodynamiczne badania *in vitro*, które są ukierunkowane na związanie i aktywację lub zablokowanie docelowych miejsc fizjologicznych, a także

wywarciu bezpośredniego efektu fizjologicznego w komórkach. Farmakodynamiczne badania *in vivo* (modele zwierzęce) przeprowadza się tylko wówczas, gdy nie istnieją odpowiednie modele *in vitro*. Badania toksykologiczne *in vivo* są wymagane jedynie w niektórych przypadkach, na przykład gdy lek biopodobny produkowany jest w nowego rodzaju komórce lub organizmie lub gdy postać leku zawiera nowe substancje pomocnicze, które nie były wcześniej używane.

Etap 3 Porównawcze badania kliniczne

Celem badań z udziałem ludzi nie jest wykazanie bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów, ponieważ dane te ustalono już w odniesieniu do leku referencyjnego. Badania kliniczne są tak skonstruowane, aby potwierdzały biopodobieństwo oraz aby dostarczały odpowiedzi na pytania dotyczące różnic pomiędzy produktami, na które nie udało się odpowiedzieć podczas poprzednich badań analitycznych lub funkcjonalnych.

Rycina 5. Rozwój leku biopodobnego jest procesem porównawczym i następuje etapami



Dopuszczanie do obrotu leków biopodobnych opiera się na naukowej wiedzy dotyczącej bezpieczeństwa i skuteczności leku referencyjnego, zdobytej w trakcie jego stosowania klinicznego, dzięki czemu wymaganych jest mniej danych klinicznych.

Z naukowego i prawnego punktu widzenia nie ma potrzeby powtarzania całego programu klinicznego, który prowadzony był dla leku referencyjnego. Oznacza to, że pacjenci i zdrowi ochotnicy nie będą poddawani zbędnym badaniom klinicznym.

Porównywalność: zasada naukowa rutynowo stosowana po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania leków dostępnych na rynku

Porównywalność nie jest nową, lecz znaną zasadą naukową, stosowaną od dziesięcioleci przy wytwarzaniu leków z zastosowaniem

biotechnologii^{3,4,5}. Wytwórcy leków biologicznych kilkakrotnie dostosowują lub ulepszają proces wytwarzania po dopuszczeniu produktu do obrotu, podczas obecności produktu na rynku (np. zwiększając wielkość produkcji). Badania porównawcze serii wyprodukowanych przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania zapewniają jednorodność serii, co pozwala na zachowanie bezpieczeństwa i skuteczności.

Zmiana w procesie wytwarzania musi zawsze zostać zatwierdzona przez właściwy organ rejestracyjny. Zakres badań porównawczych, których przeprowadzenie jest konieczne po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania leku biologicznego, będzie zależał od przewidywanego wpływu zmiany na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leku. Najczęściej wystarczą dane analityczne oraz funkcjonalne i nie ma potrzeby przeprowadzania badań klinicznych, aby udowodnić bezpieczeństwo i skuteczność (tabela 5, scenariusze 1 i 2). Przeprowadzenie badań klinicznych jest niezbędne tylko wówczas, gdy przewiduje się wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność (scenariusz 3).

Tabela 5. Badania porównawcze, których przeprowadzenie jest konieczne po wprowadzeniu zmian w biotechnologicznym procesie wytwarzania leku

Rodzaj zmiany w procesie wytwarzania	Oczekiwany wpływ	Wymagane badania porównawcze
1. Niewielka zmiana (np. dodanie czulszej metody badania w celu scharakteryzowania substancji czynnej)	Nie wpływa na jakość farmaceutyczną leku (brak wpływu na specyfikacje produktu)	Ograniczone badania fizykochemiczne porównujące serie przed wprowadzeniem zmiany i po jej wprowadzeniu
2. Znacząca zmiana (np. zmiana systemu komórkowego wykorzystywanego do produkcji substancji czynnej)	Może wpłynąć na cechy charakterystyczne produktu lub jego specyfikacje, lecz nie oczekuje się wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność	Kompleksowe badania fizykochemiczne i funkcjonalne badania in vitro
3. Istotna zmiana (np. niektóre zmiany składu leku)	Może wpłynąć na bezpieczeństwo lub skuteczność	Kompleksowe badania fizykochemiczne i funkcjonalne badania in vitro uzupełnione w razie potrzeby badaniami przedklinicznymi i klinicznymi

W procesie wytwarzania większości najpowszechniej stosowanych leków biologicznych dostępnych na rynku, kilkakrotnie wprowadzano zmiany produkcyjne, skutkujące niewielkimi różnicami w porównaniu z wersją początkowo dopuszczoną do obrotu lub wersją stosowaną w badaniach klinicznych, którą zgłoszono podczas procesu dopuszczenia do obrotu.

Narodowe organy kompetentne zgromadziły ogromne doświadczenie pozwalające stwierdzić, czy różnice takie nie wpływają na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leku.

Badania porównawcze mają na celu potwierdzenie biopodobieństwa i skuteczności klinicznej

Porównanie leku biopodobnego z lekiem referencyjnym wymaga przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań porównawczych w celu oceny ewentualnego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność. Procedura oceny ma zastosowanie wówczas, gdy wprowadzone są istotne zmiany w procesie wytwarzania leku z zastosowaniem biotechnologii (scenariusz 3 w tabeli 5).

Badania kliniczne leków biopodobnych nie muszą uwzględniać wszystkich kluczowych badań przeprowadzanych w odniesieniu do leku referencyjnego, aby udowodnić jego bezpieczeństwo i skuteczność u ludzi.

Porównawcze badania kliniczne są projektowane w sposób umożliwiający wykluczenie istotnych klinicznie różnic w zakresie bezpieczeństwa lub skuteczności pomiędzy lekiem biopodobnym a lekiem referencyjnym oraz aby potwierdzić biopodobieństwo.

Istnieją pewne zasadnicze kwestie, które należy uwzględnić przy projektowaniu porównawczych badań klinicznych:

- ▶ Celem jest wykluczenie potencjalnych różnic wynikających z właściwości produktu, które mogą wpłynąć na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo, w tym immunogenność.
- ▶ W celu wykrycia wszelkich możliwych różnic pomiędzy lekiem biopodobnym a jego lekiem referencyjnym, badania farmakokinetyczne należy prowadzić na jednorodnej i wrażliwej populacji (tj. zdrowych ochotnikach lub pacjentach). Dopuszcza się badania na zdrowych ochotnikach, jeżeli stanowią oni najodpowiedniejszą populację oraz jeżeli toksyczność danego leku nie budzi obaw.
- ▶ Aby porównać efekty farmakologiczne, należy wybrać 'miękkie' punkty końcowe, które pozwalają na wykrycie różnic właściwych dla danego produktu.
- ▶ Dopuszcza się wybór punktów końcowych oceniających działanie farmakodynamiczne („punkty końcowe farmakodynamiczne”), jeżeli są dostępne i odpowiednie z punktu widzenia efektu klinicznego leku. W wielu przypadkach te punkty końcowe są czulsze niż wyniki badań klinicznych, co umożliwi wykrycie ewentualnych różnic pomiędzy lekiem biopodobnym a lekiem referencyjnym. Punkty końcowe farmakodynamiczne opierają się zazwyczaj na badaniach laboratoryjnych. Przykłady obejmują:
 - ▶ prędkość wlewu glukozy metodą klamry metabolicznej dla insulin biopodobnych (zamiast pomiarów poziomu HbA1c lub długoterminowych skutków cukrzycy),
 - ▶ bezwzględną liczbę neutrofilii dla biopodobnego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (zamiast liczby ciężkich zakażeń),
 - ▶ liczbę odzyskanych oocytów podczas zapłodnień in vitro dla biopodobnego hormonu folikulotropowego (zamiast liczby ciąży lub żywych urodzeń).
- ▶ W przypadku braku odpowiednich punktów końcowych farmakodynamicznych konieczne jest przeprowadzenie klinicznego badania skuteczności, porównującego lek biopodobny z jego lekiem referencyjnym. Badanie to powinno mieć adekwatną moc statystyczną, być randomizowane, prowadzone najlepiej metodą podwójnie

ślepiej próby w grupach równoległych, z zastosowaniem punktów końcowych oceniających skuteczność. Najlepiej, aby wybrane punkty końcowe określały aktywność farmakologiczną leku i były mniej podatne na wpływ czynników związanych z pacjentem lub chorobą.

- ▶ Należy określić odpowiednie granice równoważności w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego badania oceniającego skuteczność. Granice ustala się na podstawie wiedzy na temat skuteczności leku referencyjnego, jak również w oparciu o osąd kliniczny. Granice równoważności określa się konkretnie dla badanego wskazania, przy czym są one zależne od wybranego punktu końcowego. Powinny one odzwierciedlać największą różnicę w skuteczności, która nie miałaby znaczenia w praktyce klinicznej; różni-

ce w sposobie leczenia w tym zakresie byłyby zatem akceptowalne, ponieważ nie są one istotne klinicznie. Zasady wyboru granic równoważności mają zastosowanie nie tylko do badania leku biopodobnego, powszechnie stosuje się je w badaniach klinicznych przy porównywaniu alternatywnych metod leczenia lub przy porównywaniu tego samego leku przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania³.

- ▶ Podobnie jak w przypadku wszystkich badań klinicznych, muszą być spełnione wymogi prawne (np. dobra praktyka kliniczna).

Zakres badań klinicznych, których przeprowadzenie jest konieczne przed dopuszczeniem do obrotu, zależy od kilku czynników, m.in. tych wymienionych w tabeli 6.

Tabela 6. Czynniki wpływające na liczbę oraz rodzaj badań klinicznych wymaganych w celu uzyskania dopuszczenia do obrotu

Czynnik decydujący	Uzasadnienie różnej ilości/różnego rodzaju danych
Złożoność cząsteczki i dostępne dane dotyczące porównywalności	<p>W przypadku prostszych cząsteczek, których działanie jest dobrze znane (np. filgrastym), oraz gdy dane porównawcze dotyczące jakości są rzetelne, wystarczające może się okazać porównanie skutku działania leku biopodobnego i leku referencyjnego w badaniach PK i PD z udziałem zdrowych ochotników.</p> <p>W przypadku większych cząsteczek (np. przeciwciał monoklonalnych), nawet gdy dostępne są rzetelne dane dotyczące jakości i porównywalności in vitro, zazwyczaj wymagane jest przeprowadzenie badania porównawczego z udziałem pacjentów z zastosowaniem konwencjonalnych klinicznych punktów końcowych.</p>
Dostępność punktu końcowego PD, który jest skorelowany ze skutecznością	Konwencjonalne punkty końcowe oceniające skuteczność kliniczną nie są w zasadzie potrzebne, jeżeli punkt końcowy PD jest skorelowany z korzyścią kliniczną.
Zagrożenia dla bezpieczeństwa związane z danym lekiem referencyjnym lub jego klasą farmakologiczną	Dane dotyczące bezpieczeństwa są gromadzone w trakcie programu klinicznego opracowywania leku, w tym podczas badań PK i PD. Z reguły ilość danych zależy od liczby i typu zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa, które wykryto dla leku referencyjnego. Zasadniczo można spodziewać się, że działania niepożądane związane z działaniem farmakologicznym wystąpią z podobną częstością zarówno w przypadku stosowania leku biopodobnego, jak i w przypadku produktu referencyjnego, jeżeli dane funkcjonalne, analityczne, dotyczące PK i PD oraz porównywalności skuteczności są rzetelne.

Czynnik decydujący	Uzasadnienie różnej ilości/różnego rodzaju danych
Potencjalna immunogenność	Pierwszym etapem oceny potencjalnej immunogenności są badania analityczne. W celu uzupełnienia wyników badań zasadniczo wymaga się danych klinicznych dotyczących immunogenności; przydatność badań na zwierzętach jest ograniczona, jeżeli chodzi o przewidywanie odpowiedzi immunologicznej u ludzi.
Możliwość ekstrapolacji na inne wskazania	<p>Wskazania do stosowania dotyczące leku referencyjnego można ekstrapolować dla leku biopodobnego, nawet jeżeli nie uzyskano szczegółowych danych klinicznych dotyczących leku biopodobnego („ekstrapolacja wskazań”). Jest to dopuszczalne, jeżeli wszystkie dostępne dane naukowe uzyskane w badaniach porównawczych wskazują na biopodobieństwo i jeżeli odnoszą się do szczególnych aspektów „ekstrapolowanych” wskazań (np. sposobu działania, potencjalnych niepowtarzalnych aspektów bezpieczeństwa lub immunogenności).</p> <p>Ekstrapolację danych na inne wskazania zawsze popiera się zwalidowanymi badaniami fizykochemicznymi oraz in vitro, aby ocenić wszystkie możliwe mechanizmy działania.</p>

Immunogenność

Leki biologiczne zawsze bada się pod kątem immunogenności^{6,7}. Białka i inne leki biologiczne posiadają swoistą zdolność do wywołania niepożądanego odpowiedzi immunologicznej, co w rzadkich przypadkach może być przyczyną ciężkiego działania niepożądanego (np. anafilaksji lub nadwrażliwości typu późnego) lub zmniejszonej skuteczności.

Istotne kwestie dotyczące potencjalnej immunogenności leków biologicznych

Immunogenność może być potencjalnym źródłem obaw dotyczących stosowania leków biologicznych – w związku z tym trzeba poznać kilka istotnych aspektów dotyczących tej kwestii:

Immunogenność sama w sobie nie stanowi zagrożenia dla bezpieczeństwa

Ciężkie reakcje niepożądane wywołane zwiększoną odpowiedzią immunologiczną są bardzo rzadkie, przy czym najczęściej odpowiedź immunologiczna na lek biologiczny nie wiąże się ze skutkami klinicznymi (np. przeciwciała przeciwko lekom mogą występować przejściowo).

Charakter odpowiedzi immunologicznej zależy od wielu czynników

Wpływ na immunogenność mogą mieć właściwości produktu (np. w wyniku nieprawidłowego przechowywania lub transportu struktura białka może ulec zmianie lub białka mogą utworzyć agregaty), ale również czynniki związane z podaniem lub dawkowaniem (np. ryzyko może różnić się między podaniem podskórnym a dożylnym lub między stałym a przerywanym sposobem dawkowania) oraz czynniki związane z pacjentem lub chorobą (np. wiek, cechy genetyczne, stan odporności lub polipragmazja).

Wystąpienie szkodliwej immunogenności po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania lub po zamianie leku jest mało prawdopodobne

Wiele leków biologicznych jest przeznaczonych do długoterminowego leczenia chorób przewlekłych, co powoduje, iż na przestrzeni czasu pacjent może stosować leki biologiczne, w których procesie wytwarzania wprowadzono niewielkie zmiany.

Z doświadczenia wynika, że wystąpienie szkodliwej odpowiedzi immunologicznej w wyniku zmiany procesu wytwarzania leku biologicznego jest mało prawdopodobne, ponieważ badania porównawcze wykazują, czy seria powstała w nowym procesie jest tej samej jakości oraz czy nie zawiera zanieczyszczeń ani agregatów, które mogą być przyczyną immunogenności⁸.

Nie ma również powodu, by spodziewać się wystąpienia szkodliwej immunogenności po przejściu na wysoce podobne leki biologiczne⁸.

Immunogenność zawsze jest monitorowana po dopuszczeniu leku do obrotu

Narodowe organy kompetentne monitorują przypadki immunogenności leków biologicznych po wprowadzeniu leku do obrotu. Szczególnie ważne jest poznanie rzadkich odpowiedzi immunologicznych, które można wykryć dopiero po długim okresie obserwacji dużej liczby pacjentów.

Informacje dotyczące immunogenności wymagane do dopuszczenia leku biopodobnego do obrotu

Zasadniczo wymaga się klinicznych badań immunogenności leków biologicznych. W przypadku przeciwciał monoklonalnych wymaga się ich zawsze, ponieważ trudniej jest przewidzieć częstość niepożądanych reakcji immunogenności, cechy odpowiedzi immunologicznej lub skutki kliniczne. Badania takie obejmują zarówno odpowiedzi immunologiczne krótkoterminowe (np. reakcje związane z wlewem/infuzją), jak i długoterminowe (np. reakcje opóźnione wynikające z nasilającej się odpowiedzi immunologicznej).

Informacje dotyczące immunogenności wymagane do dopuszczenia leku do obrotu obejmują częstość, miano i trwałość przeciwciał przeciwko lekom biologicznym, testy neutralizacji (ponieważ zneutralizowanie przeciwciał może zmniejszyć skuteczność leku), ocenę wpływu i środków klinicznych, aby przeciwdziałać potencjalnemu ryzyku immunogenności (np. szczególnie monitorowanie autoimmunologicznego działania niepożądanego lub zastosowanie leczenia wspomagającego, aby złagodzić reakcje na wlew).

Zasadniczo, ilość i rodzaj informacji będzie zależeć od kilku czynników, w tym od:

- ▶ rodzaju leku biologicznego i jego przewidywanego wskazania do stosowania;
- ▶ cech produktu: duża część badań nad immunogennością skupia się na sposobie, w jaki różnice na poziomie produktu mogą wpływać na odpowiedź immunologiczną. Obejmuje to badanie zmian w strukturze lub niewielkiej zmienności w obrębie białka ('mikroheterogenność') lub sposobu, w jaki może dojść do agregacji białek ze względu na skład i postać produktu lub rodzaj opakowania;
- ▶ wcześniejszej wiedzy na temat immunogenności: w przypadku leków biologicznych o niskim profilu immunogenności (np. filgrastym) pacjentów zwykle regularnie bada się pod kątem obecności przeciwciał na początku i końcu badań klinicznych; okres katamnezy jest krótszy, a rutynowe środki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mające przeciwdziałać potencjalnemu ryzyku trwają krócej. W przypadkach, w których zaobserwowano istotne klinicznie odpowiedzi immunologiczne (np. erytropoetyny), badania pod kątem immunogenności są o wiele częstsze, okres katamnezy jest wydłużony i monitorowanie kliniczne jest bardziej intensywne; mogą być również wymagane szczegółowe badania po wprowadzeniu leku do obrotu.

Ekstrapolacja

Jeżeli lek biopodobny wykazuje wysokie podobieństwo do leku referencyjnego, a jego bezpieczeństwo i skuteczność w zakresie tego samego wskazania leczniczego są porównywalne, dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności można ekstrapolować na pozostałe wskazania zatwierdzone dla leku referencyjnego. Ogranicza to liczbę badań klinicznych dla leków biopodobnych w niektórych wskazaniach. Ekstrapolacja danych na inne wskazania jest zawsze poparta dowodami naukowymi uzyskanymi w badaniach porównawczych (badaniach jakościowych, badaniach przedklinicznych i badaniach klinicznych).

Ekstrapolacja jest uznaną zasadą naukową stosowaną od wielu lat⁹, np. w przypadku wprowadzenia istotnych zmian w procesie wytwarzania leku biologicznego o kilku zatwierdzonych wskazaniach (np. nowe miejsce wytwarzania lub opracowanie nowego składu leku). Potencjalny wpływ tych zmian na skuteczność kliniczną leku biologicznego uważnie ocenia się w drodze badania porównawczego (głównie badania jakości i badania *in vitro*). Jeżeli badania kliniczne są niezbędne, przeprowadza się je dla jednego istotnego wskazania, a na podstawie wszystkich uzyskanych danych zwykle możliwa jest ekstrapolacja na inne wskazania.

Ekstrapolacja nie jest nową ale uznana zasadą naukową stosowaną rutynowo, zwłaszcza w przypadku istotnych zmian w procesie wytwarzania leków biologicznych o zatwierdzonych kilku wskazaniach do stosowania.

W większości takich przypadków kompetentne organy narodowe zatwierdzają zmiany w procesie wytwarzania na podstawie badań porównawczych. Nie powtarza się badań klinicznych dla wszystkich wskazań.

Kryteria ekstrapolacji

Podczas zatwierdzania wskazania dla leku biopodobnego na podstawie ekstrapolowanych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności należy wziąć pod uwagę następujące elementy:

Mechanizm działania

Mechanizm działania substancji czynnej powinien opierać się na tym samym receptorze/receptorach, zarówno we wskazaniu pierwotnym, jak i we wskazaniu ekstrapolowanym.

Jeżeli sposób działania substancji czynnej jest złożony i obejmuje wiele receptorów lub miejsc wiązania (jak często ma to miejsce w przypadku przeciwciał monoklonalnych), ustalenie znaczenia roli każdego receptora lub miejsca wiązania dla każdego wskazania może być trudne. W takim przypadku potrzebne będą dodatkowe badania (niekliniczne lub kliniczne), które udowodnią, że lek biopodobny i lek referencyjny będą działać podobnie w ekstrapolowanym wskazaniu.

Odpowiednia populacja do badania

Kompleksowe badania porównawcze muszą wykazać, że lek biopodobny wykazuje wysokie podobieństwo do leku referencyjnego (poprzez zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i immunogenności) dla podstawowego wskazania w populacji, u której można wykryć potencjalne różnice w skuteczności klinicznej.

Ekstrapolacja w różnych środowiskach klinicznych

Dane dotyczące danego wskazania (np. reumatoidalnego zapalenia stawów) mogą nie mieć bezpośredniego przełożenia na zakres bezpieczeństwa lub skuteczności we wskazaniu należącym do innego obszaru terapeutycznego, w którym sposób działania, dawkowanie lub farmakokinetyka mogą być inne (np. onkologia). W takim przypadku mogą być potrzebne dodatkowe badania.

Ekstrapolacja danych dotyczących bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa można ekstrapolować po ustanowieniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa leku biopodobnego w ramach tego samego wskazania leczniczego. Jeżeli wykaże się porównywalność na poziomie strukturalnym, funkcjonalnym, farmakokinetycznym i farmakodynamicznym oraz jeżeli skuteczność jest porównywalna, można oczekiwać, że działania niepożądane wynikające z farmakologicznego działania leku biopodobnego będą podobne do leku referencyjnego i będą występować z podobną częstością.

Ekstrapolacja danych dotyczących immunogenności

Ekstrapolacja danych dotyczących immunogenności nie może być automatyczna. Wynika to z faktu, że immunogenność nie jest uwarunkowana jedynie cechami samego produktu leczniczego, ale także czynnikami związanymi z pacjentem (np. wiekiem, stanem odporności), chorobą (np. chorobami współistniejącymi, równoczesnym stosowaniem innych leków) i czynnikami związanymi z leczeniem (np. drogą podania, czasem ekspozycji).

Naukowe kryteria ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków są poparte ponad 10-letnim doświadczeniem związanym z bezpiecznym i skutecznym stosowaniem leków biopodobnych w UE.

Ekstrapolacja jest również poparta ogromnym doświadczeniem narodowych organów kompetentnych w rutynowej ocenie zmian w procesie wytwarzania leków biologicznych, najczęściej bez potrzeby powtarzania badań klinicznych dla wszystkich wskazań.

Lekarze przepisujący leki mogą bez obaw stosować leki biologiczne (w tym leki biopodobne) we wszystkich ich zatwierdzonych wskazaniach, ponieważ decyzje dotyczące wprowadzenia leków do obrotu wydawane są w oparciu o dowody naukowe.

Bezpieczeństwo leków biopodobnych

Uwagi ogólne dotyczące bezpieczeństwa leków biopodobnych

Od czasu dopuszczenia pierwszego leku biopodobnego do stosowania klinicznego w 2006 r. w UE zatwierdza się i bezpiecznie stosuje coraz większą liczbę leków biopodobnych.

Oprócz odpowiedzi o charakterze immunologicznym najbardziej niepożądane działania leku (NDL) można przewidzieć na podstawie działania farmakologicznego, przy czym występują one zarówno w przypadku leku referencyjnego, jak i leku biopodobnego (np. wysokie poziomy hemoglobiny przy stosowaniu erytropoetyn). Żadnego z ponad [50 leków biopodobnych](#) dotychczas zatwierdzonych w UE nie wycofano z obrotu ani nie zawieszono ze względów bezpieczeństwa lub skuteczności.

Przez ostatnie 10 lat unijny system monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków nie zidentyfikował żadnych istotnych różnic w rodzaju, ciężkości ani częstotliwości niepożądanych działań między lekami biopodobnymi a ich lekami referencyjnymi.

Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych, w tym leków biopodobnych

Ugruntowane podstawy prawne służące ochronie bezpieczeństwa pacjentów

UE posiada ugruntowany system zgłaszania, monitorowania, oraz oceny niepożądanych działań leków a także zapobiegania ich występowania, w tym również dla leków biologicznych. Odbywa się to poprzez systematyczną ocenę stosunku korzyści do ryzyka wszystkich leków i podejmowanie niezbędnych działań (np. wprowadzając nowe ostrzeżenia w drukach informacyjnych leku lub ograniczając jego stosowanie).

Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych

Do monitorowania bezpieczeństwa leków biopodobnych mają zastosowanie te same wymogi, które stosuje się do wszystkich leków biologicznych¹⁰. Nie istnieją szczególne wymogi mające zastosowanie jedynie do leków biopodobnych.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmioty odpowiedzialne występujące o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium UE muszą przedłożyć plan zarządzania ryzykiem dla każdego nowego leku, w tym również dla leków biologicznych. Plan zarządzania ryzykiem, który opracowuje się dla każdego produktu, zawiera plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, aby móc zidentyfikować, scharakteryzować i zminimalizować istotne ryzyka wiążące się z lekiem. Plan zarządzania ryzykiem związanym z lekiem biopodobnym opiera się na wiedzy i doświadczeniu zdobytych w przypadku leku referencyjnego.

Aby zarządzać określonym ryzykiem oprócz danych zawartych w drukach informacyjnych, podobnie jak dla wszystkich zatwierdzonych w UE leków, mogą być wymagane dodatkowe środki (np. broszury edukacyjne, karty ostrzegawcze dla pacjenta lub włączanie pacjentów do rejestrów). Jeżeli jakkolwiek dodatkowy środek zostanie zastosowany w odniesieniu do leku referencyjnego (np. materiały edukacyjne), należy go zastosować również w odniesieniu do leku biopodobnego.

Badania bezpieczeństwa leku po dopuszczeniu do obrotu

Badania po dopuszczeniu do obrotu umożliwiają monitorowanie znanego ryzyka, a także pozwalają na wykrycie rzadkich niepożądanych działań leku, które ujawniają się tylko wtedy, gdy leczeniu poddaje się dużą liczbę pacjentów przez długi okres. Z tego względu narodowe organy kompetentne w momencie wydania pozwolenia mogą nałożyć obowiązek przeprowadzenia porejestacyjnego

badania bezpieczeństwa (PASS). Zobowiązuje to również do zarejestrowania badania w dostępnym publicznie unijnym rejestrze PAS: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kryteria decydujące o tym, czy badanie bezpieczeństwa stosowania leku po dopuszczeniu do obrotu jest potrzebne, są jednakowe dla wszystkich leków, w tym leków biopodobnych i ich leków referencyjnych. Jeżeli wystąpiono o przeprowadzenie PASS dla leku referencyjnego, zwykle występuje się również o przeprowadzenie badania jego leku biopodobnego.

Gromadzenie informacji na temat spontanicznych zgłoszeń niepożądanych działań leku i składanie raportów PSUR

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, podmioty wprowadzający do obrotu leki biopodobne mają obowiązek zbierać wszystkie zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych oraz przedkładać narodowym organom kompetentnym okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR). Narodowe organy kompetentne analizują zgłoszenia i raporty pod kątem wszelkich sygnałów dotyczących niepożądanych działań. W przypadku podejrzewania takiego sygnału dane oceniają komitety naukowe EMA, które ustalają, czy potrzebne jest podjęcie dodatkowych działań.

Dodatkowe monitorowanie i czarny trójkąt

Wszystkie nowe leki są uważnie monitorowane po wprowadzeniu ich na rynek. Leki biologiczne atwierdzone do obrotu po 1 stycznia 2011 r. są przedmiotem tzw. "dodatkowego monitorowania" i są umieszczane w wykazie leków podlegających "dodatkowemu monitorowaniu". Wykaz ten obejmuje leki dopuszczone do obrotu w UE, których bezpieczeństwo monitorowane jest w sposób szczególny, np. ze względu na fakt, że substancja czynna jest nowa na rynku lub dane na temat długoterminowego stosowania danego leku są ograniczone. W takim przypadku monitoruje się je wyjątkowo wnikliwie w pierwszych latach po dopuszczeniu do obrotu.

Co oznacza czarny trójkąt?



Tego typu leki oznacza się symbolem czarnego trójkąta. Symbol ten jest umieszczony w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania wraz ze zdaniem:

„Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany”.

Dodatkowe monitorowanie ma na celu zachęcanie pracowników służby zdrowia i pacjentów do zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych nowych leków. Umożliwia to szybką identyfikację i analizę informacji dotyczących leków oraz pogłębienie wiedzy zdobytej w trakcie badań klinicznych. Oznaczenie leku biologicznego (lub leku biopodobnego) czarnym trójkątem niekoniecznie oznacza, że istnieją dodatkowe zagrożenia związane z bezpieczeństwem tego leku.

Monitorowanie długoterminowych lub opóźnionych działań niepożądanych

Monitorowanie bezpieczeństwa długoterminowych lub opóźnionych działań związanych z lekami biologicznymi podlega tym samym zasadom, co monitorowanie leków małowcząsteczkowych. Wykrycie i scharakteryzowanie długoterminowych niepożądanych działań leków (NDL) biologicznych może być jednak trudne, jeżeli korzysta się wyłącznie ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu w niektórych przypadkach mogą być wymagane dodatkowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, takie jak włączanie pacjentów do rejestrów.

Identyfikowalność: znaczenie identyfikacji leków biologicznych po nazwie handlowej i numerze serii

Istotnym wymogiem monitorowania bezpieczeństwa wszystkich leków biologicznych jest konieczność identyfikowalności produktu i serii podczas stosowania klinicznego oraz na wszystkich poziomach łańcucha dostaw¹⁰. Obejmuje to czas od wyprodukowania przez producenta i przejście przez całą sieć dystrybucji, aż do momentu podania leku pacjentowi.

Zgodnie z wymogami prawa unijnego każdy lek posiada nazwę własną (nazwę handlową lub znak towarowy) oraz nazwę substancji czynnej (tj. międzynarodową niezastrzeżoną nazwę lub INN, którą przypisuje WHO).

Aby umożliwić identyfikację i monitorowanie leków biologicznych w UE, leki te muszą być rozróżniane ze względu na nazwę handlową i numer serii; jest to szczególnie ważne w przypadkach, gdy na rynku istnieje więcej niż jeden lek o danej nazwie INN. Zapewnia to możliwość poprawnej identyfikacji leku, zgodnie z wymogami UE w zakresie zgłaszania NDŁ, jeżeli pojawi się jakakolwiek obawa związana z bezpieczeństwem (lub immunogennością) danego produktu.

Pracownicy służby zdrowia odgrywają kluczową rolę w zrozumieniu profilu bezpieczeństwa leku podczas jego stosowania klinicznego. Leki biologiczne zatwierdza się w oparciu o dopuszczalny profil bezpieczeństwa i należy je stosować zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotce dołączonej do opakowania.

W przypadku zidentyfikowania podejrzewanych NDŁ, pracownicy służby zdrowia powinni je zgłosić, pamiętając o podaniu w zgłoszeniu nazwy handlowej i numeru serii leku. Istotne jest, aby pracownicy służby zdrowia zgłaszali wszelkie podejrzewane NDŁ w przypadku leków biopodobnych, nawet jeżeli są one już umieszczone w ChPL leku referencyjnego.

Nazwa handlowa, INN i numer serii leku biologicznego znajdują się w opakowaniu produktu. W ChPL umieszczono oświadczenie przypominające pracownikom służby zdrowia o konieczności jasnego rejestrowania nazwy handlowej i numeru serii leku w historii choroby pacjenta.

W jaki sposób pracownicy służby zdrowia mogą pomóc w usprawnieniu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie leków biologicznych:

- ▶ *Istotne jest, aby pracownicy służby zdrowia rejestrowali nazwę handlową i numer serii na wszystkich poziomach, włącznie z wydaniem leku i podaniem go pacjentowi.*
- ▶ *Lekarze przepisujący lek powinni umieścić nazwę handlową leku na recepcie.*
- ▶ *Zgodnie z lokalną praktyką i przepisami krajowymi, pracownicy służby zdrowia powinni upewnić się, że w przypadku podejrzewanych działań niepożądanych leku, zgłoszone zostaną zarówno nazwa handlowa leku jak i numeru serii leku.*
- ▶ *W przypadkach gdy produkt jest wydawany w aptece, pacjentowi należy podać nazwę handlową i numer serii leku biologicznego.*
- ▶ *Jeżeli zmieniono lek biologiczny przyjmowany przez pacjenta na inny zawierający taką samą substancję czynną, istotne jest, aby zapisać nazwę handlową i numer serii każdego z leków.*
- ▶ *Pracownicy służby zdrowia powinni zwrócić się do narodowych organów kompetentnych ds. leków o wskazówki dotyczące sposobu zgłaszania niepożądanych działań leków.*

Informacje dotyczące przepisywanych leków biopodobnych i raportów oceniających sporządzanych przez EMA

Informacje dotyczące przepisywania leków: charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Stosowana w UE ChPL zawiera informacje i zalecenia umożliwiające pracownikom służby zdrowia przepisanie leku i udzielenie pacjentowi wskazówek dotyczących jego stosowania.

W sekcji 5.1 (właściwości farmakodynamiczne) ChPL zamieszczana jest informacja o sklasyfikowaniu leku jako leku biopodobnego, sformułowana w następujący sposób:

[Nazwa handlowa] jest biopodobnym produktem leczniczym.

Szczegółowe informacje można znaleźć na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

W UE ChPL leku biopodobnego jest ujednoczona z ChPL leku referencyjnego. W ChPL leku biopodobnego podaje się nazwę substancji czynnej (np. INN), a nie nazwę handlową leku referencyjnego. Szczegółowe informacje dotyczące badań związanych z lekiem biopodobnym oraz nazwę handlową leku referencyjnego można znaleźć w sporządzonym przez EMA sprawozdaniu oceniającym (EPAR) dostępnym na stronie internetowej EMA.

Lek biopodobny może zostać dopuszczony do obrotu we wszystkich wskazaniach leku referencyjnego lub tylko w niektórych, ponieważ podmiot odpowiedzialny może podjąć decyzję o nieubieganiu się o wszystkie wskazania leku referencyjnego. Pracownicy służby zdrowia powinni sprawdzić, czy stosowanie leku biopodobnego jest dopuszczalne w przypadku określonego wskazania.

Jeżeli podmiot odpowiedzialny nie ubiega się o dopuszczenie do obrotu we wszystkich wskazaniach leku referencyjnego, dane dotyczące

skuteczności w odniesieniu do dodatkowych wskazań nie są uwzględniane w ChPL leku biopodobnego, chociaż uwzględnia się dane dotyczące bezpieczeństwa.

Informacje dotyczące biopodobieństwa: raport oceniający

Dla każdego leku dopuszczonego do obrotu poprzez EMA, w tym leku biopodobnego, EMA publikuje szereg dokumentów zwanych Europejskim Publicznym Raportem Oceniającym („EPAR”). Oprócz unijnego druku informacyjnego (ChPL, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania) dokumenty składające się na EPAR zawierają naukową analizę leku przeprowadzaną w chwili dopuszczenia do obrotu oraz gdy wprowadzane są istotne zmiany (np. w przypadku dodania nowego wskazania).

W raportach oceniających znajdują się szczegółowe informacje dotyczące sposobu, w jaki opracowano każdy lek biopodobny, oraz dotyczące badań porównawczych prowadzonych w celu wykazania biopodobieństwa. Zaliczają się do nich informacje na temat analitycznej i funkcjonalnej porównywalności, farmakokinetyki, a także porównywalności klinicznej oraz immunogenności. W stosownych przypadkach raport oceniający zawiera również naukowe przesłanki ekstrapolacji danych.

Według stanu na kwiecień 2017 r. poprzez EMA [zostało zatwierdzone ponad 50 leków biopodobnych](#) do stosowania w UE. Dostęp do sporządzonych przez EMA raportów oceniających można uzyskać na stronie internetowej EMA, na docelowej podstronie każdego z leków, w zakładce „assessment history” („historia oceny”).



Znaczenie dostępności leków biopodobnych

Po upływie okresu ochrony rynkowej leku referencyjnego (zazwyczaj trwa on 10 lat) podmioty odpowiedzialne mogą wprowadzać do obrotu leki biopodobne. Na ogół oczekuje się, że leki biopodobne zostaną wprowadzone do obrotu po cenach niższych niż ich lek referencyjny. Oczekuje się zatem, że będą mniej kosztowne dla systemów opieki zdrowotnej w UE. Jest to po części spowodowane procesem, który bazuje na wiedzy naukowej zdobytej dzięki leкови referencyjnemu, co pozwala uniknąć zbędnego powtarzania badań przedklinicznych i klinicznych. Może być to również spowodowane coraz większą konkurencją na rynku.

Doświadczenie z minionych 10 lat¹¹ pokazuje, że konkurencja ze strony leków biopodobnych może być źródłem korzyści dla systemów opieki zdrowotnej w UE, ponieważ oczekuje się, że większa liczba dostępnych alternatywnych metod leczenia poprawi pacjentom dostęp do leków biologicznych o wykazanej jakości farmaceutycznej.

Zastępowalność, zamiana i zamienność: obowiązki EMA i państw członkowskich

Definicje

Istotne jest, aby w kontekście leków biopodobnych i leków referencyjnych pracownicy służby zdrowia znali terminologię używaną na określenie praktyk zastępowalności i zamienności w UE.

Zastępowalność odnosi się do możliwości zamiany jednego leku na inny (zakładając taki sam efekt kliniczny). Może to oznaczać zastąpienie produktu referencyjnego lekiem biopodobnym (lub vice versa) lub zastąpienie jednego leku biopodobnego innym. Można tego dokonać w drodze:

- ▶ **zamiany**, tzn. kiedy lekarz przepisujący lek podejmuje decyzję o wymianie jednego leku na inny o tym samym zakresie terapeutycznym;
- ▶ **zamienności** (automatycznej), która oznacza wydawanie jednego leku zamiast innego równoważnego i zastępowania leku przez aptekę bez konsultacji z lekarzem przepisującym lek.

Obowiązki EMA i państw członkowskich

Analiza naukowa dokumentacji leków biopodobnych przeprowadzana przez EMA nie obejmuje wydania zaleceń dotyczących możliwości zastępowania leku referencyjnego - czy lek referencyjny może być stosowany zamiennie z lekiem biopodobnym lub czy można wobec tego leku referencyjnego zastosować praktykę zamienności.

Decyzję o tym, czy pozwolić na stosowanie leków zastępczych i stosowanie praktyki zamienności referencyjnych leków biologicznych i leków biopodobnych podejmuje się na szczeblu krajowym. Informacje dotyczące oceny naukowej dokonywanej przez komitety naukowe EMA są dostępne na stronie internetowej EMA i można z nich korzystać przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

W UE praktyki w zakresie przepisywania leków oraz wskazówki dla lekarzy przepisujących leki należą do kompetencji państw członkowskich, w ramach obowiązujących lokalnie przepisów prawnych. Przy przepisywaniu każdego leku pracownicy służby zdrowia powinni ostrożnie wybierać lek, mając na uwadze historię choroby pacjenta.

W przypadku pytań dotyczących przepisywania leków lub praktyk zastępowalności informacje można uzyskać od właściwych urzędów w danym państwie członkowskim (wykaz można znaleźć [na stronie internetowej EMA](#)).

Każda decyzja dotycząca zamiany powinna wiązać się z przeprowadzeniem przez lekarza przepisującego lek konsultacji z pacjentem oraz uwzględniać politykę państwa wobec przepisywania leków i stosowania leków biologicznych.

Niniejszą sekcję należy czytać wraz z Oświadczeniem o wymienności i towarzyszącym mu dokumentem Pytania i odpowiedzi dostępnym [tutaj](#).



Informacje o lekach biopodobnych dla pacjentów

Jeżeli pacjent ma wątpliwości co do tego, czy dany lek biologiczny jest lekiem biopodobnym, opiekujący się nim pracownicy służby zdrowia mogą znaleźć informacje na ten temat w sekcji 5.1 ChPL. Ulotka dołączona do opakowania, która zawiera najważniejsze zalecenia dla pacjentów dotyczące prawidłowego sposobu stosowania leku, nie zawiera wzmianki o biopodobieństwie, ponieważ odnosi się ono tylko do sposobu wytwarzania leku i nie ma związku ze stosowaniem leku.

Jeżeli pacjenci przyjmujący leki biopodobne w środowisku klinicznym (np. w szpitalu) chcą otrzymać informacje na temat swojego leku, mogą poprosić pracowników służby zdrowia o ulotkę dołączaną do opakowania. Ewentualnie mogą ją pobrać ze [strony internetowej EMA](#).

Jeżeli pacjenci mają pytania dotyczące tego, czym jest lek biopodobny i w jaki sposób zapewnia się jego bezpieczeństwo i skuteczność, mogą zapoznać się z dokumentem zawierającym pytania i odpowiedzi¹² sporządzonym w języku przyjaznym pacjentowi, który jest dostępny na [stronie internetowej Komisji Europejskiej](#).

Ponadto po zatwierdzeniu nowego leku EMA publikuje dostępne dla wszystkich streszczenie, w którym wyjaśnia, dlaczego lek został zatwierdzony w UE. Streszczenia te (nazywane „streszczeniami EPAR”) są dostępne we wszystkich językach urzędowych UE na docelowej podstronie dotyczącej każdego z leków na stronie internetowej EMA w formie dokumentów zawierających pytania i odpowiedzi. Dostęp do streszczeń EPAR dotyczących leków biopodobnych można uzyskać, wpisując w wyszukiwarce na stronie startowej EMA nazwę leku. Ewentualnie można skorzystać z aktualizowanego na bieżąco wykazu streszczeń EPAR dotyczących leków biopodobnych, który można znaleźć [na stronie internetowej EMA](#).

Niektóre narodowe organy kompetentne również udzielają informacji na temat leków biopodobnych w języku lokalnym.

Udział UE w regulacji leków biopodobnych na świecie



Unijne przepisy dotyczące leków biopodobnych zapoczątkowały ogólnoświatowy rozwój leków biopodobnych i określiły podstawowe zasady, na których opiera się ich wytwarzanie również w innych obszarach świata.

Wymagania mające zastosowanie przy dopuszczeniu do obrotu leków biopodobnych w USA przez FDA opierają się na tych samych przesłankach naukowych co w UE, chociaż wymagania dotyczące konkretnych danych mogą różnić się w tych dwóch regionach ze względu na odmienne przepisy prawne. Inne urzędy takie jak australijski TGA (Therapeutic Goods Administration – Urząd ds. Produktów Terapeutycznych) stosują wprost zasady określone w prawodawstwie UE do celów opracowywania i zatwierdzania leków biopodobnych.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała swoje własne wytyczne dotyczące leków biopodobnych (zwane „podobnymi produktami bioterapeutycznymi” lub „SBP”) i biopodobnych przeciwciał monoklonalnych, tak aby udzielać wskazówek narodowym organom kompetentnym na całym świecie. Wspomniane wytyczne WHO obejmują wiele zasad naukowych spośród tych stosowanych przez EMA i jej komitety naukowe, ponieważ unijni eksperci byli ściśle zaangażowani w przygotowywanie wytycznych WHO.

EMA stale dzieli się z innymi narodowymi organami kompetentnymi z całego świata bogatym doświadczeniem związanym z lekami biopodobnymi, które zdobyła w UE, oraz uczestniczy w licznych międzynarodowych forach takich jak Międzynarodowe Forum Organów Regulacyjnych ds. Środków Farmaceutycznych.

Dokumenty referencyjne

1. Europejska Agencja Leków: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 rewizja 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Data dostępu: 6 marca 2017 r.
2. Europejska Agencja Leków: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 rewizja 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Data dostępu: 6 marca 2017 r.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K i in. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Europejska Agencja Leków: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Data dostępu: 6 marca 2017 r.
5. Europejska Agencja Leków: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Data dostępu: 6 marca 2017 r.
6. Europejska Agencja Leków: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf Data dostępu: 6 marca 2017 r.
7. Europejska Agencja Leków: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Data dostępu: 6 marca 2017 r.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E i in. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E i in. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Europejska Agencja Leków: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf Data dostępu: 14 marca 2017 r.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, czerwiec 2016 r. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854. Data dostępu: 10 kwietnia 2017 r.
12. Komisja Europejska: Co muszą wiedzieć o Lekach Biopodobnych. Informacja dla pacjentów. 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Data dostępu: 6 marca 2017 r.

Wykaz skrótów

ADA	Przeciwciała skierowane przeciwko lekom
BMWP	Grupa robocza ds. leków biopodobnych (grupa robocza przy EMA, w skład której wchodzi unijni eksperci ds. leków biopodobnych)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (komitet naukowy przy EMA, tworzony przez unijnych ekspertów)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego (unijne informacje na temat przepisywania leku)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	Europejska Agencja Leków
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	Urząd ds. Żywności i Leków (narodowy organ kompetentny USA ds. leków)
GMP	Dobra praktyka wytwarzania
INN	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa
NDL	Niepożądane działanie leku
PASS	Porejestracyjne badanie bezpieczeństwa
PD	Farmakodynamiczny/farmakodynamika
PK	Farmakokinetyczny/farmakokinetyka
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (komitet naukowy przy EMA, utworzony przez unijnych ekspertów ds. bezpieczeństwa leków)
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
SBP	Podobne produkty bioterapeutyczne (termin używany przez WHO na określenie leków biopodobnych)
TGA	Urząd ds. Produktów Terapeutycznych (australijski urząd ds. leków)
Unijny rejestr PAS	Unijny rejestr badań przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Badania farmakodynamiczne	Badania dotyczące biochemicznych i fizjologicznych efektów działania leku w organizmie, z uwzględnieniem mechanizmu działania.
Badania farmakokinetyczne	Badania dotyczące sposobu, w jaki organizm przetwarza lek, z uwzględnieniem jego wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania.
Biopodobieństwo	Wykazanie dużego podobieństwa do referencyjnego leku biologicznego pod względem struktury chemicznej, aktywności biologicznej i skuteczności, bezpieczeństwa oraz profilu immunogenności głównie w oparciu o kompleksowe badania porównywalności.
Biorównoważność	Występuje, gdy w podobnych warunkach dwa leki uwalniają do organizmu tę samą substancję czynną, w takim samym tempie i w takim samym stopniu.
Biotechnologia	Technologia wykorzystująca systemy biologiczne, żywe organizmy lub składniki organizmów żywych (takie jak geny lub enzymy) do wytworzenia konkretnego produktu. Lek uzyskany z zastosowaniem biotechnologii wytwarza się często poprzez wprowadzenie genu do komórek, dzięki czemu mogą one wyprodukować pożądane białko.
Ekstrapolacja	Rozszerzenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z jednego wskazania leczniczego, dla którego lek biopodobny był badany klinicznie, na inne wskazanie lecznicze zatwierdzone dla leku referencyjnego.
Glikozylacja	Modyfikacja białka po jego wyprodukowaniu, która wiąże się z dodaniem grup węglowodanowych (cukrowych). W zależności od ilości i rodzaju dodanych grup cukrowych aktywność biologiczna może się różnić.
INN	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa, unikalna nazwa, która identyfikuje substancje czynne. Wykaz INN, który jest uznawany na całym świecie i stanowi własność publiczną, jest prowadzony przez WHO.
Lek referencyjny	Lek biologiczny zatwierdzony w UE, który został wybrany przez przedsiębiorstwo opracowujące lek biopodobny jako referencyjny do bezpośredniego porównania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.
Mikroheterogenność	Nieznaczną zmienność molekularną występującą pomiędzy substancjami biologicznymi wynikającą z naturalnej zmienności biologicznej i nieznaczących zmian w metodach produkcji.
Modyfikacja potranslacyjna	Modyfikacja białka po jego wyprodukowaniu, która polega na przyłączeniu cząsteczek lub grup takich jak fosforany lub węglowodany (cukry).
Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Działania służące do wykrycia i oceny działań niepożądanych i innych efektów stosowanych leków.

* Definicje zawarte w niniejszym dokumencie i w słowniczku mają postać opisów, a nie definicji regulacyjnych.

Niepożądane działanie leku (NDL)	Niepożądana reakcja polekowa będąca następstwem stosowania leku. Podejrzewane NDL to te, które zgłoszono właściwym urzędowi, lecz które niekoniecznie są spowodowane działaniem leku.
Okresowy raport o bezpieczeństwie	Raport, który podmiot wprowadzający leki do obrotu w UE musi okresowo (np. co sześć miesięcy) przedkładać właściwym urzędowi i który obejmuje nowe zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leku.
Porównywalność	Porównanie bezpośrednio leku biopodobnego z jego lekiem referencyjnym, aby wykluczyć występowanie pomiędzy nimi jakichkolwiek znaczących różnic pod względem struktury i funkcji. Tę naukową zasadę stosuje się rutynowo, gdy wprowadzana jest zmiana w procesie wytwarzania leków z zastosowaniem biotechnologii, aby upewnić się, że zmiana pozostaje bez wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność.
Procedura scentralizowana	Procedura zatwierdzania leków, która obejmuje jeden wniosek, jedną ocenę oraz, w przypadku wniosków rozpatrzonych pozytywnie, jedno pozwolenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Jej przeprowadzenie jest obowiązkowe w przypadku niektórych rodzajów leków, w tym wszystkich leków wytwarzanych z zastosowaniem biotechnologii i leków na konkretne choroby takie jak nowotwór, choroby neurodegeneracyjne i choroby autoimmunologiczne.
Przeciwciała ADA skierowane przeciwko lekom	Przeciwciała wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu przeciwko substancji czynnej (zwłaszcza dużej cząsteczce takiej jak białko). Przeciwciała ADA skierowane przeciwko lekowi mogą powodować spadek jego skuteczności lub odpowiedzi immunologicznej.
Specyfikacje	Dopuszczalne limity dotyczące istotnych norm jakości, które substancja czynna lub lek gotowy muszą spełniać.
Technologia rekombinowanego DNA	Technologia polegająca na łączeniu sekwencji nukleotydów, które nie występują naturalnie, na przykład wprowadzanie genu w celu wyprodukowania białka terapeutycznego.
Zamiana	Dochodzi do niej gdy lekarz przepisujący lek podejmuje decyzję o wymianie jednego leku na inny o tym samym zakresie terapeutycznym.
Zamienność	Praktyka wydawania jednego leku zamiast innego równoważnego i zastępowalnego leku na poziomie apteki bez konsultacji z lekarzem przepisującym lek.
Zastępowalność	Odnosi się do możliwości zamiany jednego leku na inny, od którego oczekuje się takiego samego efektu klinicznego.



European Medicines Agency

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Tel. +31 (0)88 781 6000

Wyślij zapytanie www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu