



Komisja
Europejska

Co musisz wiedzieć o **biopodobnych** produktach leczniczych

*Proces zwiększania odpowiedzialności
sektora farmaceutycznego
Dostęp do leków w Europie*

**Informacja na temat
uzgodnionego stanowiska**

Wyłączenie odpowiedzialności

Niniejszy dokument nie narusza jakichkolwiek istniejących lub przyszłych regulacji prawnych UE/narodowych lub międzynarodowych.

SPIS TREŚCI

Lista stosowanych skrótów i symboli	3
Kluczowe przesłania	6
1. WPROWADZENIE	8
2. BIOLOGICZNE PRODUKTY MEDYCZNE	8
2.1. Czym są i jak działają biologiczne produkty lecznicze?	8
2.2. Jak produkuje się i dystrybuje biofarmaceutyki?	8
2.3. Czym leki biologiczne różnią się od leków małącząsteczkowych?	9
3. PRZEPISY DOTYCZĄCE LEKÓW BIOLOGICZNYCH, W TYM BIOPODOBNYCH W EUROPIE	10
3.1. Jaka jest ścieżka prawna i regulacyjna w UE?	10
3.2. Jakie są naukowe podstawy rejestracji leków biopodobnych?	12
Co to jest porównywalność?	12
Co to jest biopodobieństwo?	12
Jakie są naukowe przesłanki ekstrapolacji wskazań?	13
3.3. Nazewnictwo i identyfikacja leków biologicznych, w tym leków biopodobnych ...	14
3.4. Informacja publiczna EMA dotycząca leków biopodobnych	14
3.5. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	15
4. SKUTKI GOSPODARCZE	17
PYTANIA I ODPOWIEDZI DLA PACJENTÓW	23
Wprowadzenie: pytania identyfikowane z perspektywy pacjentów	23
Podstawy	24
Jakość i bezpieczeństwo	26
Używanie leków biopodobnych	30
PYTANIA I ODPOWIEDZI DLA LEKARZY	32
PYTANIA I ODPOWIEDZI DLA PŁATNIKÓW	39
Słowniczek	41

Lista stosowanych skrótów i symboli

AIM	Międzynarodowe Stowarzyszenie Pomocy Wzajemnej (fr. Association Internationale de la Mutualité)
CH	Szwajcaria
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) (EMA)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPME	Stały Komitet Lekarzy Europejskich (ang. Standing Committee of European Doctors)
DDD	Definiowana dawka dobową
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EFPIA	Europejska Federacja Producentów Leków i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (ang. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)
EGA	Europejskie Stowarzyszenie Producentów Leków Generycznych (ang. European Generic medicines Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EOG	Europejski Obszar Gospodarczy
EPAR	Europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego (ang. European public assessment report)
EPF	Europejskie Forum Pacjentów (ang. European Patients Forum)
EPO	Erytropoetyna
ESAs	Czynniki pobudzające erytropoezę (ang. erythropoiesis-stimulating agents)
ESIP	Europejska Platforma Ubezpieczeń Społecznych (ang. European Social Insurance Platform)
EuropaBio	Europejskie Stowarzyszenie Przemysłu Biotechnologicznego (ang. European Association for Bio-industries)
EV	EudraVigilance
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GDP	Dobra praktyka dystrybucyjna (ang. Good Distribution Practice)
GIRP	Europejskie Stowarzyszenie Hurtowni Farmaceutycznych (ang. European Association of Full-line Wholesalers)
GMP	Dobra praktyka wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice)
GVP	Dobra praktyka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Good Pharmacovigilance Practice)
HGF	Ludzki hormon wzrostu (ang. human growth factor)
HOPE	Europejska Federacja Szpitali i Ośrodków Opieki Zdrowotnej (ang. European Hospital and Healthcare Federation)
INN	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa leku (ang. International Non-Proprietary Name)
MAT	Roczna suma ruchoma (ang. moving annual total)
MIA	Pozwolenie na wytwarzanie i import (ang. manufacturer's and importer's authorisation)
NDL	Niepożądane działanie leku
NO	Norwegia
PAES	Badanie skuteczności leków po dopuszczeniu do obrotu (ang. post-authorisation efficacy studies)
PAG	Grupa doradcza ds. polityki (ang. Policy Advisory group) (EPF)
PASS	Badanie bezpieczeństwa leków po dopuszczeniu do obrotu (ang. post-authorisation safety studies)
PhVWP	Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Working Party)
PI	Informacja o produkcie (ang. product information)

PIL	Ulotka informacyjna dołączona do opakowania leku (ang. package information leaflet)
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PRCA	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. pure red cell aplasia)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
UE	Unia Europejska
WDA	Pozwolenie na dystrybucję hurtową (ang. wholesaler distributor's authorisation)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

We wrześniu 2010 r. Komisja Europejska rozpoczęła proces zwiększania odpowiedzialności sektora farmaceutycznego¹, skupiając się między innymi na poza regulacyjnych warunkach zwiększających dostęp do leków po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu.

W ramach platformy „Dostęp do leków w Europie” stworzono zespół projektowy ds. biopodobnych produktów leczniczych, którego zadaniem była ocena dostępności biopodobnych produktów leczniczych na europejskich rynkach krajowych oraz określenie warunków koniecznych do świadomego wprowadzania na rynek i właściwego dostępu pacjentów do tych produktów. Do zespołu zaproszono państwa członkowskie, kraje EOG i innych zainteresowanych.

Zgodnie z założeniami zespół analizował zagadnienia związane z doprecyzowaniem informacji dotyczących koncepcji biopodobnych produktów leczniczych oraz naukowymi i procesowymi podstawami rejestracji. Wszystkie wspomniane zagadnienia są istotne dla decydentów, w tym towarzystw naukowych, pracowników opieki zdrowotnej oraz odpowiednich władz, a także pacjentów oraz ich zrzeszeń². Żadne kwestie związane z zastępowalnością i/lub zamiennością nie wchodziły w zakres kompetencji zespołu.

W celu zapewnienia różnym grupom docelowym właściwej informacji o biopodobnych produktach leczniczych zespół projektowy, ściśle współpracując ze służbami Komisji, zdecydował o przygotowaniu niniejszej informacji zawierającej część z pytaniami i odpowiedziami, adresowanej do pacjentów, lekarzy i płatników. Europejska Agencja Leków współtworzyła niniejszy dokument w ramach swojej odpowiedzialności i kompetencji³.

Dokument ten odzwierciedla uzgodnione stanowisko zespołu projektowego do spraw wprowadzania na rynek oraz dostępności leków biopodobnych⁴. Został on przyjęty przez grupę kierującą procesem zwiększenia odpowiedzialności sektora farmaceutycznego.

¹ Press Memo - Proces zwiększania odpowiedzialności sektora farmaceutycznego - 24/09/2010

² Więcej informacji na temat pozostałych wyników pracy zespołu znajduje się na stronie „Dostęp do leków w Europie”.

³ Niniejszego dokumentu nie należy traktować jako stworzonego lub zatwierdzonego przez EMA.

⁴ Dokument jest wynikiem uzgodnień wynikających z dyskusji podgrupy składającej się z różnorodnych decydentów (zwanej grupą informacyjną), stworzonej przez ochotników z Europejskiego Forum Pacjentów (EPF), Stałego Komitetu Lekarzy Europejskich (CPME), Europejskiej Platformy Ubezpieczeń Społecznych (ESIP), Międzynarodowego Stowarzyszenia Pomocy Wzajemnej (AIM), Europejskiego Stowarzyszenia Producentów Leków Generycznych (EGA), Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA), Europejskiego Stowarzyszenia Przemysłu Biotechnologicznego (EuropaBio) i Austrii. Dokument ten został przyjęty przez zespół projektowy składający się z następujących członków: AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, Europejskiego Stowarzyszenia Hurtowni Farmaceutycznych (GIRP) i Europejskiej Federacji Szpitali i Ośrodków Opieki Zdrowotnej (HOPE). Zespołem projektowym kierowała Dania oraz Komisja Europejska.

Kluczowe przesłania

- Biopodobny produkt leczniczy to lek biologiczny podobny do innego już zarejestrowanego leku biologicznego, tak zwanego „referencyjnego produktu leczniczego”.
- Wymaga się, aby biopodobny produkt leczniczy oraz odpowiedni referencyjny produkt leczniczy miały tożsame profile bezpieczeństwa i skuteczności. Biopodobne produkty lecznicze są rejestrowane w zakresie wszystkich lub wybranych wskazań referencyjnego produktu leczniczego, w trybie indywidualnym.
- Proces opracowania i produkcji biopodobnych produktów leczniczych jest bardziej złożony i kosztowny niż generycznych produktów  chemicznych (małocząsteczkowych) .
- Biopodobne produkty lecznicze podlegają szczególnym przepisom prawodawstwa UE (tzw. „ścieżce produktów biopodobnych”), które obejmują zdefiniowane wysokie standardy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.
- Standardy dobrej praktyki wytwarzania (GMP) UE mają zastosowanie do biopodobnych produktów leczniczych w takim samym zakresie, jak do innych biologicznych produktów leczniczych. Zgodność z wytycznymi GMP UE jest kontrolowana podczas rutynowych inspekcji dotyczących GMP przeprowadzanych przez właściwe władze krajowe UE.
- Biopodobne produkty lecznicze są bezpiecznie stosowane w praktyce klinicznej na terenie Unii Europejskiej od 2006 r., a ich udział w rynku rośnie z różną szybkością zarówno w różnych państwach członkowskich UE, jak i w obrębie różnych kategorii produktów.
- Biopodobne produkty lecznicze mogą stanowić mniej kosztowną alternatywę dla istniejących biologicznych produktów leczniczych, które straciły prawa wyłączne.
- Dostępność biopodobnych produktów leczniczych podnosi poziom konkurencji, co pozwala na zwiększenie dostępu pacjentów do leków biologicznych i przyczynia się do zrównoważenia budżetów systemów opieki zdrowotnej UE. Dzięki temu ich dostępność jest ekonomicznie korzystna dla systemów opieki zdrowotnej UE, jednocześnie otwierając nowe możliwości leczenia będące wynikiem postępu w naukach medycznych.
- Za pośrednictwem swojej strony internetowej EMA dostarcza szczegółowych informacji o biopodobnych produktach leczniczych dopuszczanych do obrotu w procedurze scentralizowanej⁵.

⁵ Strona internetowa [EMA poświęcona lekom biopodobnym](#).

- „Decyzje dotyczące zastępowalności i/lub zamienności należą do właściwych władz krajowych i nie wchodzą w zakres kompetencji EMA/CHMP. W celu uzasadnienia decyzji państwa członkowskie mają dostęp do oceny naukowej dokonywanej przez CHMP i wszelkich dostarczanych przez podmioty odpowiedzialne danych”⁶.
- „Pytania związane z zamianną jednego leku biologicznego na inny pacjent powinni kierować do swojego lekarza lub farmaceuty”⁷.

⁶ Por. strona 33/33 poradnik EMA dla użytkowników procedury scentralizowanej dotyczącej biopodobnych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

⁷ Patrz pytanie: Czy biopodobny produkt leczniczy i jego lek referencyjny mogą być stosowane zamiennie? na stronie pytań i odpowiedzi EMA dotyczących leków biopodobnych (biopodobnych produktów leczniczych)_EMA/837805/2011_wrzesień 2012.

1. WPROWADZENIE

Biotechnologia⁸ umożliwiła rozwój metod leczenia wielu poważnych chorób. Wiele milionów pacjentów na świecie już odniosło korzyści ze stosowania zarejestrowanych leków biologicznych. Leki te pomagają leczyć lub zapobiegać wielu rzadkim i ciężkim chorobom, w tym chorobie nowotworowej, zawałom, udarom, stwardnieniu rozsianemu, cukrzycy, reumatoidalnemu zapaleniu stawów i chorobom autoimmunologicznym.

Zważywszy na fakt, że pierwsze biologiczne produkty lecznicze uzyskane technikami rekombinacji DNA zarejestrowano w latach osiemdziesiątych XX w., prawa wyłączne (patenty i inne sposoby ochrony danych) do kilku biologicznych produktów leczniczych wygasły, zaś do wielu kolejnych wygasną w ciągu najbliższej dekady. W związku ze wspomnianą utratą wyłączności obecnie opracowuje się produkty lecznicze, zwane powszechnie biopodobnymi produktami leczniczymi (lekami biopodobnymi), zaś kilka z nich jest już dostępnych na rynkach europejskich, z czego pierwszy został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w 2006 r.

2. BIOLOGICZNE PRODUKTY MEDYCZNE

2.1. Czym są i jak działają biologiczne produkty lecznicze?

Leki biologiczne⁸ (zwane także biofarmaceutykami) składają się z białek⁸ takich jak hormony (hormony wzrostu, insuliny, erytropoetyny), enzymów naturalnie wytwarzanych przez organizm człowieka lub przeciwciał⁸ monoklonalnych, ale także z produktów krwiopochodnych, immunologicznych produktów leczniczych jak surowice i szczepionki⁸, alergenów oraz produktów zaawansowanych technologicznie jak produkty do terapii genowych i komórkowych⁸. Tak jak wszystkie leki, leki biologiczne działają, wchodząc w interakcje z organizmem wywołując efekt leczniczy, ale mechanizm według jakiego działają, może różnić się w zależności od konkretnego produktu oraz poszczególnych wskazań⁸. Biofarmaceutyki⁸ można dokładnie dopasować do ich celu terapeutycznego. Dlatego rola lekarza w trakcie kuracji tymi złożonymi produktami leczniczymi jest szczególnie istotna.

2.2. Jak produkuje się i dystrybuje biofarmaceutyki?

Do produkcji leków biologicznych⁸ mających zastosowanie w leczeniu chorób i schorzeń genetycznych człowieka biotechnologia wykorzystuje żywe układy (komórki roślinne lub zwierzęce, bakterie, wirusy i drożdże) oraz nowoczesne technologie. Wiele leków biologicznych jest wytwarzanych dzięki zmodyfikowanym genetycznie komórkom. Każdy wytwórca posiada własne unikalne linie komórkowe⁸ opracowuje własne (unikalne) procesy produkcyjne. Należy zauważyć, że niektóre leki biologiczne są wytwarzane metodami niebiotechnologicznymi i dla tego nie muszą być dopuszczane do obrotu w procedurze centralnej. Niniejsza informacja na temat uzgodnionego stanowiska odnosi się wyłącznie do dopuszczonych do obrotu w procedurze

⁸ Por. definicję zawartą w części I Aneksu I do Dyrektywy 2001/83/WE (z późniejszymi zmianami wprowadzonymi przez Dyrektywę 2003/63/WE): biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub uzyskiwana ze źródeł biologicznych. Do scharakteryzowania i określenia jej jakości potrzebny jest szeroki zakres analiz fizykochemicznych oraz biologicznych, jak również ściśle kontrolowany proces produkcji.

scentralizowanej produktów leczniczych uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych⁹ (por. także 3.1).

Produkcja leków biologicznych obejmuje między innymi procesy fermentacji i oczyszczania. Proces wytwarzania leków biologicznych jest bardzo wrażliwy i może na niego wpływać wiele czynników, dlatego też istotna jest precyzyjna jego kontrola, tak aby uzyskiwane wyniki były spójne, a bezpieczeństwo i skuteczność produktu końcowego zagwarantowane. Produkcja leków biologicznych jest złożonym procesem wymagającym bardzo wysokiego poziomu wiedzy technicznej, w trakcie którego wykonuje się około 250 testów w porównaniu do około 50 testów wykonywanych podczas produkcji leków małocząsteczkowych. Wytwórcy i importerzy leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej, w tym biopodobnych produktów leczniczych, są prawnie zobligowani do posiadania ważnych pozwoleń na wytwarzanie i import (MIA)/certyfikatów GMP wydawanych przez właściwe władze krajowe UE. MIA/certyfikat GMP jest wydawane wyłącznie wtedy, gdy wytwórca/importer spełnia wymogi Wytycznych UE dotyczących dobrej praktyki wytwarzania (GMP), które zawierają również dedykowane przepisy poświęcone biologicznym produktom leczniczym (Aneks 2 do Tomu 4 EudraLex).

Aby sprawdzić zgodność z GMP, wytwórcy i importerzy z obszaru UE są poddawani regularnym kontrolom GMP przeprowadzanym przez organy nadzoru. Właściwe władze krajowe UE dokonują także kontroli wytwórców eksportujących do UE, których siedziba znajduje się poza UE. EMA koordynuje inspekcje związane z naukową oceną leku i prowadzone przez właściwe władze krajowe dotyczące biofarmaceutyków centralnie poddawanych ocenie i dopuszczanych do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej.

Importerzy, wytwórcy i hurtownicy są zobowiązani przestrzegać standardów dobrej praktyki dystrybucyjnej (GDP). Zgodnie z wytycznymi GDP należy zapewnić właściwe warunki przechowywania i transportu (np. warunki chłodnicze). Hurtownicy są prawnie zobowiązani do posiadania ważnego pozwolenia na dystrybucję hurtową (WDA) wydawanego przez właściwe władze krajowe UE. Hurtowa dystrybucja przez wytwórców, importerów i dystrybutorów w równym stopniu podlega nadzorowi właściwych władz krajowych UE.

2.3. Czy leki biologiczne różnią się od leków małocząsteczkowych?

Biofarmaceutyki różnią się od leków małocząsteczkowych na wiele sposobów, w tym na przykład techniką wytwarzania, wielkością oraz złożonością struktury cząsteczki, a także stabilnością. Ponieważ w przypadku przyjmowania doustnego, białka są trawione w układzie pokarmowym, to większość biofarmaceutyków musi być podawana w iniekcji lub wlewie dożylnym.

Leki małocząsteczkowe zwykle otrzymuje się na drodze syntezy chemicznej, podczas gdy większość biofarmaceutyków wytwarzana jest przez żywe organizmy jak drobnoustroje lub komórki zwierzęce i oczyszczana w złożonym procesie wytwarzania. Dlatego ich właściwości cechuje naturalna zmienność, stąd biofarmaceutyki definiuje się jako mieszaniny wielu różnych form tego samego białka. Innym źródłem zmienności

⁹ Niniejszy rozdział, tak jak cały dokument, koncentruje się wyłącznie na biologicznych produktach leczniczych, w tym biopodobnych produktach leczniczych, które są lekami uzyskiwanymi w procesach biotechnologicznych i które od 1995 r. muszą być oceniane w procedurze scentralizowanej przez Europejską Agencję Leków (EMA) i które, w przypadku pozytywnej opinii naukowej przyjętej przez komitet naukowy, podlegają formalnemu procesowi przyznawania decyzji o dopuszczeniu do obrotu przez Komisję Europejską.

niektórych biofarmaceutyków jest rodzaj i długość grupy cukrowej lub węglowodanowej dołączonej do szkieletu białkowego (glikozylacja).

Leki małocząsteczkowe mają zwykle dobrze zdefiniowaną budowę chemiczną i zwykle mogą zostać podane analizie w celu określenia wszystkich składników. Jest to niemożliwe w wypadku biofarmaceutyków, których naturalna zmienność budowy cząsteczek powoduje, że są trudniejsze do scharakteryzowania niż leki małocząsteczkowe. Większość z nich nie może zostać dokładnie odtworzona nawet z serii na serię tego samego produktu (niezależnie od tego, czy jest to referencyjny produkt leczniczy, czy biopodobny produkt leczniczy). Ta naturalna zmienność wszystkich biofarmaceutyków jest ściśle kontrolowana przez wytwórców oraz organy regulacyjne i musi mieścić się w zaakceptowanych i ustalonych wcześniej granicach.

Z uwagi na swój skład i duży ciężar cząsteczkowy, leki biologiczne mogą być rozpoznawane przez organizm jako „obce” i dlatego mają zdolność do wywoływania niepożądanych reakcji immunologicznych. Z drugiej strony leki chemiczne są zwykle zbyt małe, aby mogły zostać rozpoznane przez układ odpornościowy.

Ta zdolność do wywoływania reakcji immunologicznej organizmu (immunogenność) jest obosiecznym mieczem leków biologicznych. Szczepionki swoiście wykorzystują swój potencjał immunogeny, wywołując odpowieź immunologiczną, dzięki której organizm rozpoznaje i zwalcza substancję „najeźdźcę”. W przypadku niektórych leków opartych na białkach wywołanie odpowiedzi immunologicznej uważa się za niepożądane. Większość występujących reakcji odpornościowych ma łagodny przebieg i nie wywiera negatywnego wpływu dla pacjenta. Niemniej w rzadkich wypadkach niepożądane reakcje odpornościowe mogą prowadzić do ciężkich i szkodliwych skutków dla zdrowia pacjenta. Na wywołanie niepożądanej odpowiedzi immunologicznej leczonych pacjentów może wpływać szereg czynników takich jak 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.).

3. PRZEPISY DOTYCZĄCE LEKÓW BIOLOGICZNYCH, W TYM BIOPODOBNYCH W EUROPIE

3.1. Jaka jest ścieżka prawna i regulacyjna w UE?

W Unii Europejskiej wnioski o dopuszczenie do obrotu dotyczące produktów leczniczych uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych, w tym biopodobnych produktów leczniczych, są zgodnie z literą prawa rozpatrywane centralnie przez Europejską Agencję Leków (EMA). Komisja Europejska wydaje decyzje dotyczące dopuszczenia tych produktów leczniczych do obrotu w oparciu o opinie naukowe uzyskane z EMA. Otrzymane dopuszczenie do obrotu jest ważne we wszystkich państwach członkowskich UE.

UE jest pierwszym regionem świata, w którym ustanowiono ramy prawne oraz ścieżkę prawną dla „podobnych biologicznych produktów leczniczych”, zwanych częściej „lekami biopodobnymi”. Ramy prawne opracowane w UE stały się inspiracją dla innych krajów świata, w tym Australii, Kanady, Japonii, Turcji, Singapuru, Republiki Południowej Afryki, Tajwanu, USA, a także Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Koncepcja „podobnego biologicznego produktu leczniczego” została przyjęta przez unijne prawodawstwo

farmaceutyczne w 2004 r.¹⁰ i weszła w życie w 2005 r. Pierwszy lek biopodobny został zarejestrowany przez Komisję Europejską w 2006 r.¹¹

W prawodawstwie nie wprowadzono definicji biopodobnego produktu leczniczego jako takiego. Raczej stworzono podwaliny prawne pod „ścieżkę produktów biopodobnych”. Stwierdza się, że *„jeżeli biologiczny produkt leczniczy podobny do referencyjnego produktu biologicznego nie spełnia warunków definicji generycznego produktu leczniczego przede wszystkim ze względu na różnice związane z półproduktami lub procesem wytwarzania biologicznego produktu leczniczego w porównaniu z referencyjnym biologicznym produktem leczniczym, należy dostarczyć wyniki właściwych badań przedklinicznych lub badań klinicznych dotyczących tych warunków”*.

Ponieważ biopodobne produkty lecznicze są biologicznymi produktami leczniczymi, objęte są unijną definicją prawną biologicznego produktu leczniczego. W konsekwencji muszą spełniać ogólne wytyczne naukowe odnoszące się do biologicznych produktów leczniczych i podlegać, jak wszystkie inne biofarmaceutyki, rygorystycznej ocenie dokonywanej przez właściwe organy nadzoru.

W roku 2012 EMA zawarła definicję „leku biopodobnego” we własnym dokumencie zawierającym wytyczne dotyczące procedury¹²: *„Podobny biologiczny produkt leczniczy zwany także „lekiem biopodobnym” jest produktem podobnym do już zarejestrowanego leku biologicznego, tak zwanego „referencyjnego produktu leczniczego”. Substancją aktywną leku biopodobnego jest znana biologiczna substancja aktywna podobna do tej w referencyjnym produkcie leczniczym. Oczekuje się, że biopodobny produkt leczniczy oraz odpowiedni referencyjny produkt leczniczy mają tożsame profile bezpieczeństwa i skuteczności oraz są zazwyczaj stosowane w leczeniu tych samych schorzeń”*. Referencyjny produkt leczniczy¹³, do którego odnosi się wniosek o dopuszczenie do obrotu biopodobnego produktu leczniczego, *„jest produktem leczniczym, dla którego na podstawie kompletnej dokumentacji, tj. obejmującej dane dotyczące jakości, badań przedklinicznych i klinicznych, państwo członkowskie lub Komisja Europejska przyznała dopuszczenie do obrotu”* spełnia warunki określone przepisami dla oryginalnego produktu leczniczego.

Zgodnie ze swoimi uprawnieniami i aby dostarczyć przemysłowi wskazówek, EMA opracowała nadrzędne i odnoszące się do konkretnych grup produktów wytyczne naukowe dotyczące leków biopodobnych, wypracowując w ten sposób proces rejestracyjny, w ramach którego jest w stanie udzielać dopuszczenia do obrotu dla biopodobnych produktów leczniczych. Te wytyczne są regularnie uaktualniane, aby odpowiadały doświadczeniu zdobywanemu podczas analizy wniosków dotyczących leków biopodobnych i ich rejestracji, a także aby uwzględniały postępy nauki i technologii. Z biopodobnymi produktami leczniczymi związane są także inne wytyczne naukowe, jak

¹⁰ Dyrektywa 2001/83/WE z późniejszymi zmianami wprowadzonymi Dyrektywą 2003/63/WE i Dyrektywą 2004/27/WE.

¹¹ Stan dopuszczonych do obrotu leków biopodobnych w styczniu 2013 r.: oceniono 22 wnioski o dopuszczenie do obrotu (ang. Marketing Authorisation Applications, MAAs) (14 z wynikiem pozytywnym, 7 wycofanych, 1 z wynikiem negatywnym); 12 leków biopodobnych ma obecnie ważne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu; (1 somatotropina, 5 erytropoetyn, 6 filgrastymów); 5 wniosków o dopuszczenie do obrotu dotyczących leków biopodobnych przechodzi właśnie proces oceny (2 follikulotropiny alfa, 2 infliksymaby, 1 filgrastym) (źródło: strona internetowa EMA, Leki podlegające ocenie).

¹² Por. strona 5/33: EMA Porady dotyczące procedur dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

¹³ Por. strona 8/33: EMA Porady dotyczące procedur dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

wytyczne dotyczące immunogenności i porównywalności. Wszystkie te wytyczne są dostępne na stronie EMA¹⁴.

3.2. Jakie są naukowe podstawy rejestracji leków biopodobnych?

Co to jest porównywalność?

Porównywalność referencyjnego i biopodobnego produktu leczniczego jest kluczową zasadą opracowywania leków biopodobnych. Naukowa koncepcja „porównywalności” jest dobrze ugruntowana¹⁵. Zasady naukowe leżące u podstaw badania porównywalności wymaganego dla zmian procesu produkcyjnego danego biologicznego produktu leczniczego i opracowania biopodobnego produktu leczniczego są takie same. Jednakże, jak zauważyli Weise i wsp. w czasopiśmie naukowym¹⁶, wymagania dotyczące danych dla biopodobnych produktów leczniczych są wyższe niż dla oceny zmian procesu produkcyjnego danego produktu. „...Należy zauważyć, że badanie porównywalności jest wymagane także dla oryginalnego biologicznego produktu leczniczego, jeżeli dokonywane są zmiany w procesie jego produkcji. Rzeczywiście tego rodzaju zmiany są często wprowadzane w cyklu życia produktu (np. w celu poprawy jakości lub zwiększenia wydajności produktu). W konsekwencji profil jakości produktu biologicznego może ulegać zmianie w trakcie jego cyklu życia, ale ciągle uważa się go za porównywalny z produktem z okresu sprzed wprowadzenia zmian tak długo, jak z wystarczającym prawdopodobieństwem wyklucza się wpływ wprowadzonych zmian na bezpieczeństwo i skuteczność. Zasady naukowe leżące u podstaw badania porównywalności wymaganego dla zmian procesu produkcyjnego danego biologicznego produktu leczniczego¹⁷ i opracowania biopodobnego produktu leczniczego¹⁸ są takie same. Mimo tego wymagania dotyczące danych dla tego ostatniego są wyższe i, przynajmniej na terenie UE, zawsze obejmują badania kliniczne, ponieważ ze względu na całkowicie niezależny proces produkcyjny można oczekiwać pewnych różnic pomiędzy produktem biopodobnym a referencyjnym, zaś możliwego wpływu tych różnic na bezpieczeństwo i skuteczność nie da się przewidzieć wyłącznie na podstawie testów analitycznych...”

Co to jest biopodobieństwo?

„Biopodobieństwo” to termin prawny używany w Unii Europejskiej do oznaczania porównywalności pomiędzy biopodobnym a referencyjnym produktem leczniczym.

¹⁴ Patrz [strona internetowa EMA poświęcona lekom biopodobnym](#).

¹⁵ Por. wytyczne:

- Podobne biologiczne produkty lecznicze zawierające białka uzyskiwane w procesach biotechnologicznych jako substancje czynne: kwestie jakości EMA/CHMP/BWP/49348/2005.
- Podobne biologiczne produkty lecznicze zawierające białka uzyskiwane w procesach biotechnologicznych jako substancje czynne: zagadnienia poza-kliniczne i kliniczne EMA/CHMP/BWP/42832/2005.

Uaktualnienia i bieżące wydania można znaleźć wśród wytycznych naukowych dotyczących leków biopodobnych na stronie EMA poświęconej lekom biopodobnym.

¹⁶ Nature Biotechnology, Biosimilars – why terminology matters, Tom 29, Numer 8, Sierpień 2011, strona 690.

¹⁷ Por. także niecytowane przez Weise i in.: ICH Topic Q5E: Porównywalność produktów biotechnologicznych/biologicznych: Wskazówki dotyczące zmian w procesie wytwarzania produktów biotechnologicznych/biologicznych Comparability of Biotechnological/Biological Products: Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)

¹⁸ Por. także wytyczne niecytowane przez Weise i in.:

- Podobne biologiczne produkty lecznicze zawierające białka uzyskiwane w procesach biotechnologicznych jako substancje czynne: kwestie jakości EMA/CHMP/BWP/49348/2005.
- Podobne biologiczne produkty lecznicze zawierające białka uzyskiwane w procesach biotechnologicznych jako substancje czynne: zagadnienia poza-kliniczne i kliniczne EMA/CHMP/BWP/42832/2005.

Dopuszczenie do obrotu biopodobnego produktu leczniczego opiera się na ocenie prowadzonej przez organy nadzoru, czy wnioskodawca wykazał podobieństwo produktu do referencyjnego produktu leczniczego, używając środków wskazanych w „naukowych wytycznych dotyczących leków biopodobnych” opracowanych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/EMA.

Biopodobne produkty lecznicze systematycznie opracowuje się tak, by były wysoce podobne do referencyjnych produktów medycznych pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Opracowywanie leku biopodobnego rozpoczyna się od zdefiniowania charakterystyki cząsteczkowej parametrów jakościowych profilu docelowego biopodobnego produktu leczniczego oraz jego porównywalności do referencyjnego produktu leczniczego.

Dalej następuje badanie porównywalności w szeregu kroków:

1. Krok pierwszy — porównywalność jakościowa (porównywalność fizykochemiczna i biologiczna)
2. Krok drugi — porównywalność przedkliniczna (przedkliniczne badania porównawcze)
3. Krok trzeci — porównywalność kliniczna (kliniczne badania porównawcze)

Porównywalność jakościową ocenia się w odniesieniu do struktury cząsteczkowej oraz funkcjonalności i należy ją wykazać poprzez pełną charakterystykę analityczną, badania wiązania do odpowiednich receptorów i testy biologiczne — wszystkie wykonywane dla leku biopodobnego oraz referencyjnego produktu leczniczego w rygorystyczny, porównywalny sposób.

Następnie porównywalność pozakliniczna i kliniczna zapewnia, że jakiegokolwiek różnice widoczne na poziomie jakości nie wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność biopodobnego produktu leczniczego porównywanego z referencyjnym produktem leczniczym.

Badanie porównywalności konsekwentnie opiera się na dokładnym jednoczesnym porównywaniu leku biopodobnego z referencyjnym produktem leczniczym w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

Każdy wniosek dotyczący biopodobnego produktu leczniczego jest oceniany indywidualnie.

Jakie są naukowe przesłanki ekstrapolacji wskazań?

Biofarmaceutyki mają często więcej niż jedno wskazanie do stosowania. Ekstrapolacja klinicznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na inne wskazania leku referencyjnego, które nie zostały specjalnie zbadane podczas fazy klinicznej opracowywania leku biopodobnego jest możliwa na drodze właściwej opinii naukowej w oparciu o całość materiału potwierdzającego porównywalność uzyskanego podczas badania porównywalności. Proces ten obejmuje co najmniej jedno badanie kliniczne

przewodzone na najbardziej wrażliwej populacji pacjentów, mierzące najbardziej wrażliwe¹⁹ kliniczne punkty końcowe.

Jeżeli główne dowody porównywalności wynikają z farmakodynamiki, zaś dla wnioskowanych wskazań istotne są różne mechanizmy działania (lub istnieje co do tego niepewność), wtedy wnioskodawcy powinni dostarczyć odpowiednie dane wspierające ekstrapolację na wszystkie wnioskowane wskazania do stosowania. Wnioskodawcy zgłaszający biopodobny produkt leczniczy powinni również wzmocnić taką ekstrapolację na podstawie obszernej dostępnej literatury, w tym dotyczącej uczestniczących w procesie receptorów dla antygenu i mechanizmów działania.

Nowy produkt leczniczy zostanie zarejestrowany jako biopodobny tylko wtedy, gdy wykazana zostanie jego porównywalność jakościowa, przedkliniczna i kliniczna oraz gdy dla biopodobnego produktu leczniczego uzasadnione jest odnoszenie się do danych uzyskanych podczas długotrwałego stosowania produktu referencyjnego. Zostało to opisane w odpowiedniej literaturze naukowej oraz publicznie dostępnej dokumentacji organów opieki zdrowotnej. Decyzja o akceptacji (lub jej braku) ekstrapolacji na wiele wskazań jest dla każdego przypadku indywidualnie podejmowana przez CHMP/EMA.

3.3. Nazewnictwo i identyfikacja leków biologicznych, w tym leków biopodobnych

Zgodnie z wymogami prawa UE każdy lek musi być opatrzony albo nazwą własną (handlową), albo nazwą substancji czynnej i nazwą firmy/znakiem towarowym. Zarejestrowana nazwa oraz numer serii są konieczne do celów właściwej identyfikacji w wypadkach raportowania niepożądanych działań leku i monitorowania bezpiecznego użycia leku (por. także 3.5)²⁰.

3.4. Informacja publiczna EMA dotycząca leków biopodobnych

Tak jak w wypadku wszelkich innych produktów leczniczych ocenianych pod względem naukowym przez EMA z ramienia Komisji Europejskiej, EMA publikuje zestaw dokumentów dotyczących każdego z biopodobnych produktów leczniczych na swojej stronie internetowej. Część poświęconą lekom biopodobnym można znaleźć w sekcji Special Topics strony EMA.

Wskazana powyżej strona zawiera również łącze do listy wszystkich zarejestrowanych w procedurze scentralizowanej leków biopodobnych.

Klikając zarejestrowaną nazwę leku biopodobnego z listy, można odszukać dokumentację zwaną europejskim publicznym raportem oceny produktu leczniczego (EPAR):

- Ulotka (informacyjna) dołączona do opakowania (PIL) oraz charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) znajdują się tam razem jako informacja o produkcie (PI) dostępna we wszystkich językach UE.

¹⁹ „Wrażliwy” oznacza w tym kontekście zdolny z największym prawdopodobieństwem do wykazania różnic pomiędzy lekiem biopodobnym a referencyjnym, o ile takowe istnieją.

²⁰ Por. zawartość raportu bezpieczeństwa dotyczącego pojedynczego przypadku: Artykuł 28 Rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) Nr 520/2012 z 19 czerwca 2012 r. Sposób postępowania oraz raportowania niepożądanych działań produktów leczniczych został opisany w module VI Przewodnika dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP).

- Ulotka (informacyjna) dołączona do opakowania (PIL) zawiera podsumowanie informacji o leku kierowane do pacjentów. Jest on dołączany do każdego opakowania leku.
- Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) zawiera podsumowanie informacji o leku kierowane do pracowników opieki zdrowotnej i jest bardziej szczegółowa niż ulotka dołączana do opakowania, jeżeli chodzi o charakterystykę każdego leku, obejmując właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, dane przedkliniczne i kliniczne oraz szczegółowe dane farmaceutyczne.
- Raporty oceny, w tym raporty oceny wstępnej i główne zmiany.
- Streszczenie europejskiego publicznego raportu oceny produktu leczniczego (Streszczenie EPAR) kierowane do opinii publicznej, które jest krótkim dokumentem napisanym prostym językiem wyjaśniającym, jak Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) oceniał prowadzone badania, zanim podjął decyzję o zaleceniach dotyczących używania leku.

3.5. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Każde przedsiębiorstwo farmaceutyczne musi mieć wdrożony system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii używany przez podmiot odpowiedzialny do monitorowania bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów medycznych i do wykrywania jakichkolwiek zmian stosunku korzyści do ryzyka. System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest poddawany kontroli przez organy nadzoru. Każda firma musi przedstawić plan zarządzania ryzykiem (UE-RMP), dołączając go do wniosku o dopuszczenie do obrotu. UE-RMP zawiera opisany szczegółowo system zarządzania ryzykiem, który firma wdroży dla danego leku w chwili dopuszczenia do obrotu. UE-RMP opisuje profil bezpieczeństwa leku i wskazuje, jak wytwórca będzie dalej monitorował i uzupełniał wszelkie znane lub potencjalne luki w wiedzy na temat zarówno bezpieczeństwa, jak i skuteczności. UE-RMP opisuje także wszelkie kroki, jakie wnioskodawca zamierza wdrożyć, aby zapobiec lub zminimalizować wszelkie możliwe ryzyko związane z używaniem produktu leczniczego i pomiarem jego skuteczności w praktyce klinicznej.

Zgodnie z nowym prawodawstwem unijnym dotyczącym nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dopuszczenie do obrotu może być przyznane pod warunkiem przeprowadzenia badań bezpieczeństwa leków po dopuszczeniu do obrotu (PASS) i/lub skuteczności leków po dopuszczeniu do obrotu (PAES)²¹. Badania te staną się częścią planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawartego w UE-RMP. Celem PASS jest identyfikacja, charakterystyka lub ilościowa ocena zagrożenia bezpieczeństwa albo potwierdzenie profilu bezpieczeństwa leku lub pomiar skuteczności środków przewidzianych w planie zarządzania ryzykiem w okresie jego trwania. Immunogenność jest przykładem kluczowego problemu związanego z bezpieczeństwem, dotyczącego wszelkich leków biologicznych, który musi zostać uwzględniony w UE-RMP. PAES będzie wymagany, gdy wystąpią obawy dotyczące niektórych aspektów skuteczności produktu leczniczego, które będą mogły być rozwiązane dopiero po wprowadzeniu leku do obrotu.

²¹ Dyrektywa 2010/84/EU, Rozp. (EU) 1235/2010.

Komisja Europejska w oddzielnych specjalnych aktach prawnych zdefiniuje kolejne sytuacje, w których PAES może być wymagany.

UE-RMP dla biopodobnego produktu medycznego jest związany z określonym produktem i musi zostać zaakceptowany przez odpowiednie władze, zanim lek zostanie dopuszczony do obrotu. UE-RMP każdego leku biopodobnego dostępnego na rynku, wraz z informacją dotyczącą RMP zawartą w raporcie oceny, jest opublikowany na stronie internetowej EMA. UE-RMP dla biopodobnego produktu medycznego musi uwzględniać znany profil bezpieczeństwa referencyjnego produktu leczniczego.

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dołączana do opakowania wszystkich produktów będą zawierać standardowy tekst zachęcający pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów do zgłaszania wszelkich podejrzewanych zdarzeń niepożądanych za pośrednictwem krajowych systemów raportowania, które powinny pozwalać na różne sposoby składania raportu, w tym raportowanie elektroniczne za pomocą formularzy internetowych. Właściwa identyfikacja leku ma szczególne znaczenie przy zgłaszaniu działania niepożądanego leku (DNL) w odniesieniu do wszystkich leków biologicznych, w tym leków biopodobnych. Dlatego prawodawstwo UE wymaga, aby przy każdym zgłoszeniu działania niepożądanego leku biologicznego w raporcie DNL znalazły się zarejestrowana nazwa leku oraz numer serii²². Z tego samego powodu, co znalazło również potwierdzenie w nowym prawodawstwie UE dotyczącym nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii 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 serii²³.

Nowe prawodawstwo UE dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wdrożyło także nowe podejście polegające na publikowaniu listy leków, które zostaną poddane dodatkowemu monitoringowi w określonym czasie. EMA i państwa członkowskie wspólnie opracują tę udostępnianą publicznie listę, zaś dalsze kroki zostały podjęte w 2012 r. Produkty lecznicze poddane dodatkowemu monitoringowi będą identyfikowane za pomocą czarnego symbolu, zaś do charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączanej do leku zostanie dodane wyjaśnienie. Komisja Europejska przyjęła kolejne etapy wdrażania nowego prawodawstwa dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Opracowano cały zestaw wytycznych dotyczących dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP) przyjęty przez EMA w 2012 r.

Wdrożenie nowego prawodawstwa UE w konsekwencji wzmocniło nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla wszystkich leków i przyczyniło się do wzrostu przejrzystości, komunikatywności i zaufania.

²² W części VI zaprezentowano mapę procesów biznesowych związaną z obowiązkową kontrolą informacji służącej do identyfikacji podejrzewanych biologicznych środków leczniczych. Dodatek 1 do Przewodnika dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP).

Moduł VI — Sposób postępowania oraz raportowanie niepożądanych działań produktów leczniczych

²³ Dyrektywa 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami; Artykuł 102, paragraf 1, litera (e).

4. SKUTKI GOSPODARCZE

Leki biologiczne stanowią niezastępowalną część dzisiejszego arsenału medycznego stosowanego w leczeniu różnorodnych ciężkich i wyniszczających chorób. Leki biologiczne są zwykle bardziej kosztowne niż leki małocząsteczkowe i zarządzanie ich stosowaniem stanowi wyzwanie dla płatników. Podobnie jak oryginalne leki referencyjne, leki biopodobne są zwykle trudniejsze i droższe do opracowania niż generyczne leki małocząsteczkowe.

Skutki stosowania leków biologicznych dla budżetu są z roku na rok coraz bardziej obciążające i zarządzanie ich stosowaniem staje się coraz ważniejsze dla płatników. Biopodobne produkty lecznicze mogą stanowić mniej kosztowną alternatywę dla istniejących biologicznych produktów leczniczych, które straciły prawa wyłączne (np. patenty, ochronę danych). Mogą także wzmocnić konkurencję. Skutkiem tego dostępność leków biopodobnych może poprawić dostęp większej liczby pacjentów do leków biologicznych i przyczynić się do finansowej stabilności systemów opieki zdrowotnej. Dzięki temu ich dostępność stanowi gospodarczą korzyść dla systemów opieki zdrowotnej, jednocześnie otwierając nowe możliwości leczenia wypracowane przez postęp w naukach medycznych.

Po rejestracji i dopuszczeniu do obrotu leki biopodobne wprowadzają ważny element do istniejącego wyścigu cen na rynku UE. Należy zauważyć, że różnice cen (w chwili publikacji tej informacji na temat uzgodnionego stanowiska) pomiędzy biopodobnymi produktami leczniczymi a ich referencyjnymi produktami leczniczymi nie były tak duże, jak te na rynku klasycznych generycznych leków małocząsteczkowych. Pozostaje obserwować, jak rynek będzie rozwijał się w przyszłości, niemniej oczekuje się, że kilka nowych klas leków biopodobnych zostanie zarejestrowanych w Europie w ciągu kilku najbliższych lat.

Zarejestrowane w UE leki biopodobne weszły niemal na każdy rynek UE i w ten sposób stworzyły europejskim lekarzom i ich pacjentom nowe możliwości leczenia. Na skutek dopuszczenia do obrotu leków biopodobnych konkurencja na rynku wzrosła. Rzeczywiście dane rynkowe z połowy roku 2011 pokazują, że wszystkie leki biopodobne wykazują wzrost sprzedaży i jednocześnie obniżają koszt leczenia pacjentów tymi lekami. Wzrost sprzedaży różni się na poszczególnych rynkach UE i w poszczególnych klasach produktu, wskazując, że dynamika rynku jest inna dla każdej klasy produktu²⁴. Patrząc ogólnie, leki biopodobne zaczynają przynosić spodziewane korzyści — dając lekarzom i pacjentom dodatkowe możliwości leczenia, zaś płatnikom szerszy wybór narzędzi, aby lepiej zarządzać wydatkami na służbę zdrowia²⁵.

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w połowie roku 2011 przez firmę IMS²⁶ leki biopodobne stanowią względnie niewielki segment rynku farmaceutycznego UE, ale wykazują silny wzrost. Należy zauważyć, że te dane rynkowe nie zawsze pokazują pełen obraz. Wynika to z faktu, że poza lekami biopodobnymi, ich produktami referencyjnymi²⁷

²⁴ Dane zaczerpnięto z badania zleconego przez Komisję Europejską zespołowi projektowemu do spraw wprowadzania na rynek oraz dostępności leków biopodobnych. Zostały one zaprezentowane zespołowi projektowemu 18 kwietnia 2012 r. w Kopenhadze w formie zatytułowanej „Rynek dostępny dla leków biopodobnych: rozmiar i penetracja rynku przez leki biopodobne”.

²⁵ Raport EMINet z roku 2011.

²⁶ Łącze do pełnego badania IMS.

²⁷ Definicja produktu referencyjnego przyjęta przez IMS: Produkt oryginalny, któremu przyznano wyłączność na rynku na początku jego istnienia, wyłączność ta już wygasła i obecnie istnieją produkty do niego nawiązujące (o biopodobnych zastosowaniach).

i tak zwanymi „produktami niereferencyjnymi”²⁸ należy czasami rozważyć dodatkową klasę produktów. Klasa ta obejmuje długo działające, chronione patentami biologiczne produkty lecznicze, które są stosowane w leczeniu tych samych chorób, co produkty krótko działające. Te długo działające leki stanowią także możliwą alternatywę w leczeniu chorób podobnych do tych, w leczeniu których stosuje się leki biopodobne i ich leki referencyjne. Oczekuje się, że gdy prawa wyłączne tych leków wygasną, one także zderzą się z bezpośrednią konkurencją ze strony leków biopodobnych.

Należy zauważyć, że rynek przyjął produkty biopodobne mimo faktu, że na poziomie aptek nie praktykuje się zamiennictwa między biopodobnym a referencyjnym produktem leczniczym. Decyzja o zamianie biologicznego produktu medycznego leży poza obszarem kompetencji EMA/CHMP i wchodzi w zakres odpowiedzialności odpowiednich władz państw członkowskich²⁹. Od października 2011 r. aptekarze w Niemczech mogą stosować zamianę w ramach zamiennictwa aut idem w odniesieniu do produktów wytworzonych za pomocą biotechnologii spośród tych, które (a) zostały zarejestrowane odwołując się do dokumentacji tego samego produktu referencyjnego i (b) zostały wyprodukowane przez tego samego wytwórcę w tym samym procesie produkcyjnym. Jedyną różnicą pomiędzy tak zamienialnymi produktami jest ich nazwa handlowa³⁰. W chwili publikacji oryginalnej, angielskiej wersji niniejszej informacji (kwiecień 2013) na temat uzgodnionego stanowiska w żadnym z krajów nie wyrażono wyraźnej zgody na zamiennictwo produktów biologicznych pochodzących od różnych wytwórców, zaś pewna liczba państw członkowskich wdrożyła prawne, regulacyjne i polityczne środki, aby zapobiec takiej praktyce.

Całe dotychczasowe doświadczenie sugeruje, że najważniejsze warunki sprzyjające przyjęciu przez rynek leków biopodobnych są napędzane przez czynniki komercyjne. Różnice pomiędzy krajowymi systemami opieki zdrowotnej państw członkowskich UE, ich strukturami i procesami wpływają na przyjęcie leków biopodobnych przez rynek. Do tych różnic można zaliczyć wszystkie lub niektóre z następujących:

- Postrzeganie leków biopodobnych przez lekarzy,
- Akceptacja leków biopodobnych przez pacjentów,
- Lokalne warunki cenowe i przepisy refundacyjne,
- Polityka i zasady składania zamówień publicznych,

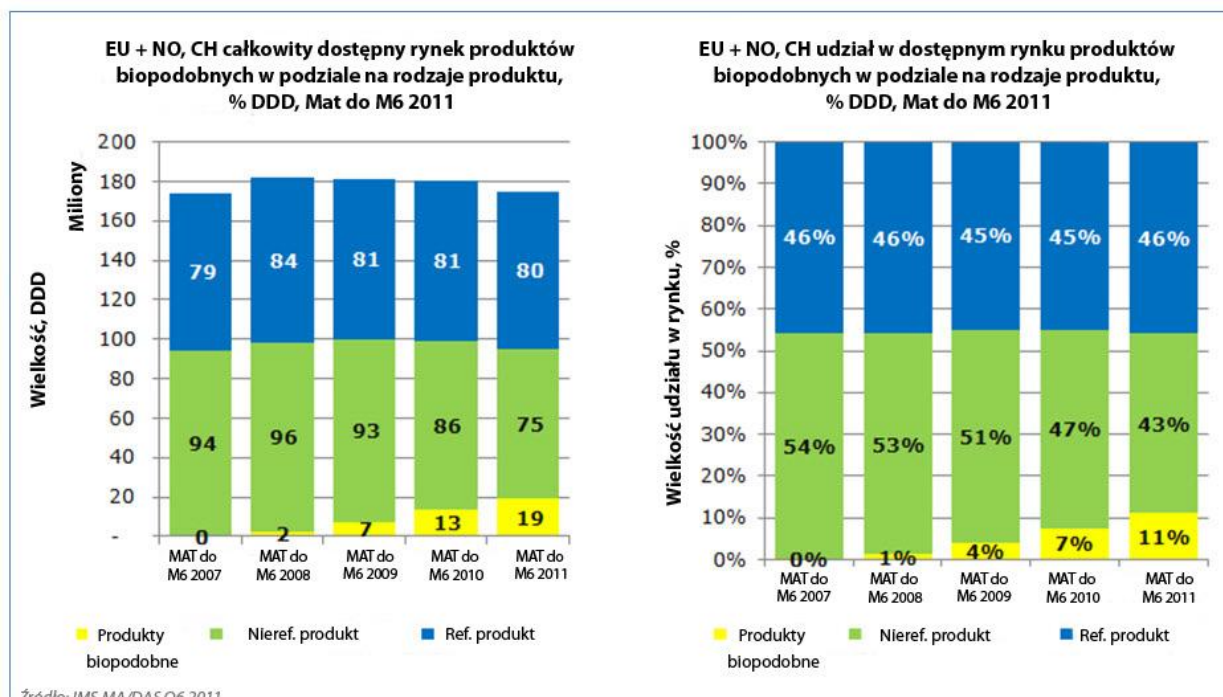
Dlatego istotne jest, aby lekarze i pacjenci dobrze rozumieli leki biologiczne, w tym leki biopodobne, oraz aby wykazywali zaufanie do stosowania obu rodzajów terapii. Można to osiągnąć przez stworzenie mocnych ram regulacyjnych i efektywne zarządzanie ryzykiem, jawność w odniesieniu do biologicznych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

²⁸ Definicja produktu niereferencyjnego przyjęta przez IMS: Produkt oryginalny, któremu przyznano wyłączność na rynku na początku jego istnienia, wyłączność ta już wygasła, ale nigdy nie istniały produkty do niego nawiązujące lub produkty takie istniały, ale nie wprowadzono na rynek leków biopodobnych.

²⁹ Por. str. 33/33 EMA Porady dotyczące procedur dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

³⁰ Rozdział 129, podrozdział 1 piątego tomu Niemieckiego Kodeksu Prawa Socjalnego (SGB V) łącznie z umową ramową pomiędzy Krajowym Stowarzyszeniem Państwowych Kas Chorych i Niemieckim Stowarzyszeniem Aptekarzy dotyczącą zaopatrzenia w produkty medyczne w wersji z 1 lutego 2011 r., która opiera się na rozdziale 129, podrozdziale 2 SGB V.

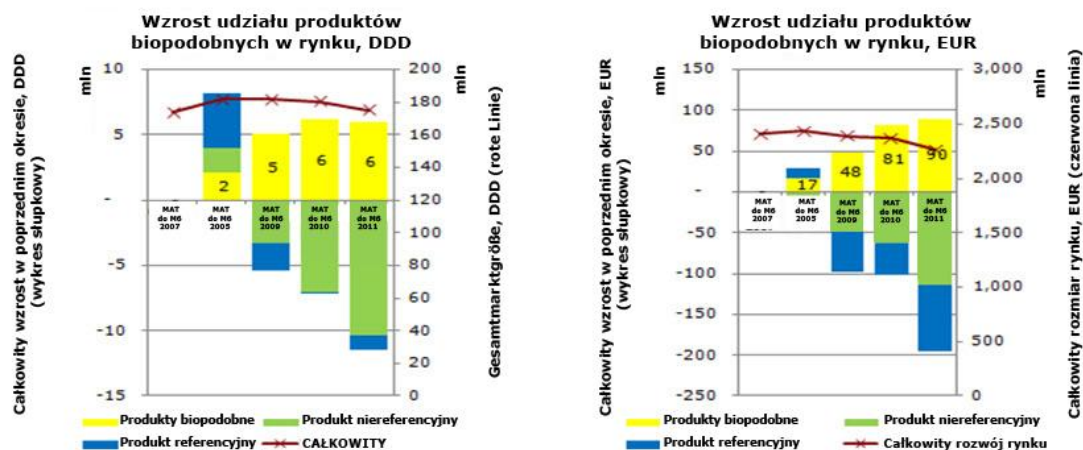
Rycina pierwsza: Leki biopodobne wykazują stały wzrost, osiągając 11 procent całkowitej sprzedaży produktów biologicznych w UE



- Dane zawarte w raporcie IMS są aktualne na koniec drugiego kwartału 2011 r. i obejmują sprzedaż w krajach UE oraz Norwegii i Szwajcarii.
- Dane rynkowe w raporcie pokazują całkowitą sprzedaż w UE dla 3 klas produktów biopodobnych dostępnych w UE: HGF (ludzki hormon wzrostu), EPO (krótko działająca erytropoetyna) i GCSF (krótko działający GCSF). Długo działające EPO i GCSF nie zostały uwzględnione w analizie rynku, gdyż te leki są nadal chronione patentami i dodatkowymi świadectwami ochrony.
- DDD lub definiowana dawka dzienna to definicja Światowej Organizacji Zdrowia, która przyjmuje średnią dobową dawkę podtrzymującą leku używanego w jego głównym wskazaniu u dorosłych.
- Dane dotyczące konsumpcji leków podawane jako DDD pozwalają na ogólne oszacowanie ich konsumpcji, ale nie jest to dokładny obraz ich rzeczywistego użycia.
- Wszystkie ryciny dotyczą dwunastomiesięcznego okresu pomiędzy lipcem 2010 a czerwcem 2011 (MAT – roczna suma ruchoma – 2 kwartał 2011 r.).
- W dwunastomiesięcznym okresie wartość produktów biopodobnych wynosi 19 milionów z całkowitego oszacowania rynku 175 milionów DDD, co daje w przybliżeniu 11 procent całkowitej liczby pacjentów.

Rycina druga: Leki biopodobne wzmocniły istniejącą konkurencyjność na rynku i pomogły ustabilizować koszty opieki zdrowotnej

Sprzedaż produktów biopodobnych wzrosła, podczas gdy sprzedaż produktów niereferencyjnych zmalała. Sprzedaż produktów referencyjnych utrzymała się na stałym poziomie, ale ich wartość zmalała.



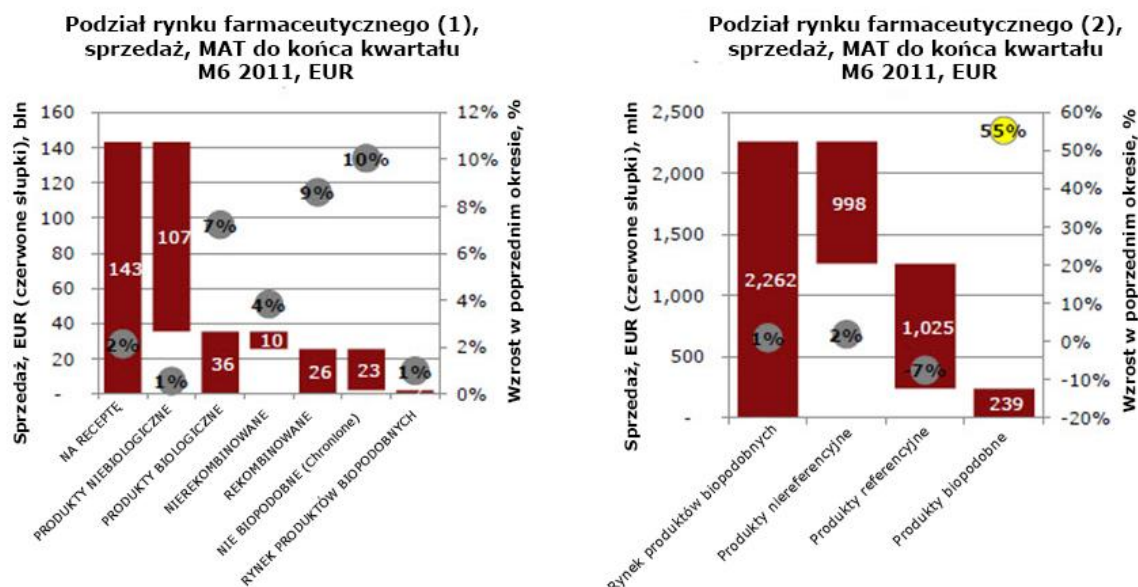
22

ims

- Dane IMS pokazują, że w miarę jak liczba dopuszczonych do obrotu produktów biopodobnych w Europie wzrosła, całkowita wartość rynku spadła.
- Wykres po lewej stronie pokazuje, że od chwili ich wprowadzenia udział produktów biopodobnych stabilnie wzrastał. W tym samym czasie zaobserwowano rosnący spadek konsumpcji DDD krótko działających oryginalnych produktów biologicznych, niezależnie od tego, czy mają one swoich bezpośrednich biopodobnych konkurentów, czy nie.
- Wykres po prawej stronie pokazuje stopniowy spadek wartości rynku (sprzedaż) w miarę jak produkty biopodobne przejmowały udział w rynku krótko działających oryginalnych produktów biologicznych, niezależnie od tego, czy mają one swoich bezpośrednich konkurentów biopodobnych, czy nie.
- Należy zauważyć, że czynniki inne niż wprowadzenie produktów biopodobnych mogły przyczynić się do spadku całkowitej wartości rynku, włączając w to obawy dotyczące bezpieczeństwa użycia EPO u pacjentów onkologicznych i tendencji do używania dłużej działających produktów.

Rycina trzecia: Na tym etapie leki biopodobne stanowią małą (ale gwałtownie rosnącą) część rynku farmaceutycznego UE

Produkty biopodobne to niewielki segment rynku farmaceutycznego o większym jednak niż inne segmenty wzroście



Źródło: Analiza IMS/IMS MIDAS okres kończący kwartał, do czerwca 2011

15

ims

- Te dane IMS pokazują całkowitą sprzedaż leków na receptę w UE dla dwunastomiesięcznego okresu do końca drugiego kwartału 2011 (lewy wykres) i całkowitą sprzedaż leków biopodobnych dla dwunastomiesięcznego okresu do końca drugiego kwartału 2011 (prawy wykres).
- Rekombinowane leki biologiczne stanowią 18 procent całkowitej sprzedaży produktów farmaceutycznych w UE.
- Większość tej sprzedaży stanowią leki biologiczne, które nie mają jeszcze swojego biopodobnego konkurenta (np. terapie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych) i są obecnie chronione patentami uzupełniającymi świadectwami ochronnymi.
- Sprzedaż w dwunastomiesięcznym okresie do końca drugiego kwartału 2012 r. w segmencie rekombinowanych leków biologicznych, który leży w zasięgu produktów biopodobnych, wynosił 2,3 mld euro – około 8% całkowitego rynku rekombinowanych leków biologicznych.
- „Rynek dostępny” jest określany jako rynek dla oryginalnych produktów medycznych, do których powstały leki biopodobne o podobnych zastosowaniach, i oryginalnych produktów medycznych, które straciły swoją rynkową wyłączność, ale nie powstały do nich jeszcze produkty podobne.

- W roku poprzedzającym do czerwca 2011 r. produkty biopodobne stanowiły ~10% rynku dostępnego z przybliżoną wartością sprzedaży na poziomie 240 milionów euro z całkowitej wartości 2,3 miliarda euro. To stanowiło 55% przyrost w stosunku do poprzedniego okresu.

PYTANIA I ODPOWIEDZI DLA PACJENTÓW

Niniejszy rozdział dotyczy wyłącznie leków uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych, które podlegają ocenie centralnej przez Europejską Agencję Leków i są rejestrowane przez Komisję Europejską.

Wprowadzenie: pytania identyfikowane z perspektywy pacjentów

Wiedza pacjentów na temat leków biopodobnych i biologicznych w ogólności waha się między powierzchowną a bardzo szeroką. Pytania przedstawione w tym dokumencie zaliczają się nawet do bardzo podstawowych; odpowiedzi na nie mogą wydać się oczywiste doświadczonemu czytelnikowi, jednakże odzwierciedlają one realne troski, jak wynika z doświadczeń Grupy doradczej ds. polityki EPF³¹.

Relacja między pacjentem a pracownikiem opieki zdrowotnej ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia najlepszego leczenia/decyzji o opiece i wyników zdrowotnych każdego pacjenta. Pacjenci często nie otrzymują dostatecznej ilości zrozumiałych dla nich informacji od pracowników opieki zdrowotnej, natomiast pracownicy opieki zdrowotnej przeceniają ilość i jakość informacji, które przekazują. Jest niezwykle ważne, aby wszelkie możliwości leczenia zostały wyczerpująco przedyskutowane i aby pracownicy opieki zdrowotnej upewnili się, że pacjent rozumie te możliwości, względne korzyści i ryzyko. Decyzje o przepisaniu leku powinny być podejmowane na zasadzie obopólnego porozumienia (*zgodności*)³².

Pacjenci mają tendencję do zadawania pytań bezpośrednio odnoszących się do ich własnej sytuacji swoimi własnymi słowami, które nie zawsze odpowiadają terminom i językowi medycznemu.

Celem niniejszego rozdziału jest odpowiedź na podstawowe pytania w prosty i łatwo zrozumiały sposób. Czytelnik, który życzy sobie nieco bardziej szczegółowych odpowiedzi, powinien następnie przeczytać i zrozumieć zasadniczy tekst niniejszego dokumentu. Inne źródła dobrej jakości i zrozumiałej informacji, włączając w to te opracowane przez EMA, są podane w zasadniczej treści dokumentu³³.

³¹ Grupa doradcza ds. polityki EPF (PAG) tworzy 14 przedstawicieli różnych organizacji członkowskich EPF (por. stan na grudzień 2012. Pytania zawarte w tym dokumencie zostały zatwierdzone przez PAG. Wstępne wersje odpowiedzi zostały przejrane przez panel 6 przedstawicieli pacjentów wybranych na drodze otwartego konkursu.

³² Zgodność to termin, który opisuje związek między pacjentem i lekarzem prowadzącym oraz stopień, w jakim recepta oparta jest na wzajemnych uzgodnieniach. Zgodność oznacza, że przekonania i upodobania zarówno lekarza, jak i pacjenta są w pełni brane pod uwagę, ale pierwszeństwo ma zdanie pacjenta. (Źródła: Horne, R: Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. Chest, 2006;130;65-72; Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D, December 2005.)

³³ Frazy używane w niektórych z tych pytań zostały zaczerpnięte z dokumentu EMA Pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów medycznych)(EMA/83780572011) z dnia 27 września 2012 r. Gdziekolwiek ma to miejsce, dokument EMA jest cytowany jako źródło, zaś tekst jest napisany pochyłą czcionką.

Podstawy:

1. Co to jest lek biologiczny?

„Lek biologiczny to lek, który zawiera jedną lub więcej substancji czynnych wytworzonych lub pozyskanych ze źródeł biologicznych. Niektóre z nich mogą już być obecne w ludzkim organizmie. Wśród przykładów można wymienić białka takie jak insulina, hormon wzrostu i erytropoetyna”³⁴ (hormon zwiększający produkcję czerwonych krwinek).

2. Jak produkuje się biologiczne produkty medyczne?

Leki klasyczne są na ogół wytwarzane na drodze syntezy chemicznej, zaś większość leków biologicznych jest wytwarzana przez żywe organizmy takie jak komórki modyfikowane genetycznie. Do tych komórek wprowadzany jest gen (uzyskany z banku genów lub sztuczny gen wytworzony przez producenta), umożliwiając im produkcję konkretnego białka. Produkcja leków biologicznych obejmuje procesy między innymi fermentacji i oczyszczania. Każdy producent posiada własne unikalne linie komórkowe opracowuje własne procesy produkcyjne.

3. Czym leki biologiczne różnią się od leków klasycznych?

Tak jak wszystkie leki, leki biologiczne działają wchodząc w interakcje z organizmem w celu uzyskania efektu leczniczego, ale mechanizm, według którego działają, może różnić się w zależności od rodzaju produktu oraz lezonego schorzenia.

Substancje czynne leków biologicznych są większe i bardziej złożone niż te zawarte w lekach niebiologicznych. Tylko żywe organizmy są w stanie odtworzyć strukturę o takim stopniu złożoności. Ta złożoność oraz sposób w jaki są wytwarzane może prowadzić do pewnego stopnia zmienności cząsteczek tej samej substancji aktywnej, zwłaszcza w różnych seriach leku³⁵. Taka zmienność jest typowa dla leków biologicznych. Aby uzyskać bardziej szczegółowe informacje, por. pytanie 4 oraz rozdział 2.3 zasadniczej części informacji o uzgodnionym stanowisku.

4. Co to są leki biopodobne?

Lek biopodobny to lek biologiczny, który został opracowany w taki sposób, aby być podobnym do już istniejącego leku biologicznego (lek referencyjny). Leki biopodobne to nie to samo, co leki generyczne. Leki generyczne mają prostszą budowę chemiczną i uważa się je za identyczne z ich lekami referencyjnymi.

„Substancja czynna leku biopodobnego i jego leku referencyjnego jest zasadniczo tą samą substancją biologiczną, niemniej mogą się one nieco różnić ze względu na swój złożony charakter i metody produkcji. Podobnie jak lek referencyjny, lek biopodobny wykazuje pewien stopień naturalnej zmienności. Jeżeli lek został zarejestrowany, ta zmienność i inne różnice pomiędzy lekiem biopodobnym i jego lekiem referencyjnym nie będą miały znaczenia dla jego bezpieczeństwa lub skuteczności”.

³⁴ Por. pytanie: Co to jest lek biologiczny? w EMA/837805/2011-27/9/2012_Pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów medycznych)_wrzesień 2012.

³⁵ Por. pytanie: Co to jest lek biologiczny? w EMA/837805/2011-27/9/2012_Pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów medycznych)_wrzesień 2012.

„Leki biopodobne są zwykle rejestrowane wiele lat po rejestracji leków referencyjnych. Wynika to z faktu, że leki referencyjne korzystają z okresu wyłączności, podczas którego leki biopodobne nie mogą zostać zarejestrowane”³⁶.

5. Co oznacza słowo „podobny”?

Żadne dwie linie komórkowe wprowadzone niezależnie nie mogą być uważane za identyczne. Oto dlaczego leki uzyskiwane w procesach biotechnologicznych nie mogą zostać w pełni skopiowane. W celu uznania tego faktu Europejska Agencja Leków (EMA) wprowadziła termin „biopodobny”.

Lek biopodobny opracowuje się tak, aby był jak najbardziej podobny do swojego leku referencyjnego w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. *„Substancja aktywna leku biopodobnego i jego leku referencyjnego jest zasadniczo tą samą substancją biologiczną, niemniej mogą się one nieco różnić ze względu na swój złożony charakter i metody produkcji”³⁷.*

„Oczekuje się, że lek biopodobny oraz odpowiedni lek referencyjny mają tożsame profile bezpieczeństwa i skuteczności oraz są w ogólności stosowane w leczeniu tych samych schorzeń”³⁸.

6. Czy leki biopodobne są lekami generycznymi?

Leki biopodobne nie są lekami generycznymi. *„Lek generyczny to lek, który został opracowany w taki sposób, że jest identyczny jak małącząsteczkowy (chemiczny) lek referencyjny”. „Leki generyczne mają prostszą strukturę chemiczną”⁴⁰* (Por. także pytanie 5).

7. Co to jest produkt referencyjny (może być zwany także lekiem markowym)?

Produkt referencyjny jest lekiem, dla którego państwo członkowskie lub Komisja Europejska wydała dopuszczenie do obrotu. Dopuszczenie do obrotu jest przyznawane na podstawie dostarczanych danych jakościowych, przedklinicznych i klinicznych uzyskanych w badaniach laboratoryjnych i badaniach klinicznych. Wniosek o dopuszczenie do obrotu dla leku biopodobnego odnosi się do danych złożonych dla produktu referencyjnego⁴¹.

8. Czy leki biopodobne to „medycyna spersonalizowana”?

Nie. Medycyna spersonalizowana jest kierowanym podejściem terapeutycznym wykorzystującym nowoczesne narzędzia diagnostyczne, aby lepiej dopasować opiekę

³⁶ Por. pytanie: Co to jest lek biopodobny? w EMA/837805/2011-27/9/2012_Pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów medycznych)_wrzesień 2012.

³⁷ Por. pytanie: Co to jest lek biopodobny? w EMA/837805/2011-27/9/2012_Pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów medycznych)_wrzesień 2012.

³⁸ Por. str. 5/33 EMA Porady dotyczące procedur dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

³⁹ Definicja prawna generycznego produktu leczniczego znajduje się w Artykule 10(2)(b) Dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami. Uproszczona definicja znajduje się w dokumencie „EMA Pytania i odpowiedzi dotyczące leków generycznych” z 17 marca 2011-EMA/393905/2006 wyd. 1 oraz w słowniczku niniejszego uzgodnionego dokumentu informacyjnego.

⁴⁰ Por. pytanie: Co to jest lek generyczny? w dokumencie „Pytania i odpowiedzi dotyczące leków generycznych” opracowanym przez Europejską Agencję Leków EMA/393905/2006 ed1 marzec 2011.

⁴¹ Por. str. 8/33 EMA Porady dotyczące procedur dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

medyczną do potrzeb konkretnego pacjenta. Dzieląc pacjentów na podgrupy różnie odpowiadające na terapię w zależności od pewnych elementów charakterystycznych, np. mutacje genetyczne, ma ona na celu przewidzenie prawdopodobieństwa odniesienia korzyści z danego sposobu leczenia. Medycyna spersonalizowana nazywana jest czasem medycyną stratyfikowaną, terapią ukierunkowaną lub spersonalizowaną opieką zdrowotną.

9. Czy leki biopodobne mają coś wspólnego z „importem równoległym”?

Nie. Import równoległy, zwany także dystrybucją równoległą lub handlem równoległym, jest legalną formą handlu w obrębie Unii Europejskiej, gdzie jakiegokolwiek produkt farmaceutyczny zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w jednym państwie członkowskim oraz tam dystrybuowany może być dalej dystrybuowany w innym państwie członkowskim, w którym ten produkt jest również zarejestrowany i dopuszczony do obrotu. Handel równoległy istnieje na przykład tam, gdzie są duże różnice cenowe pomiędzy państwami członkowskimi.

Jakość i bezpieczeństwo:

10. Czy proces rejestracji różni się od tego dla leków generycznych? Kto dopuszcza leki biopodobne do stosowania na terenie UE?

Ścieżka prawna i regulacyjna rejestracji leku biopodobnego różni się od tej dla leków generycznych. Od 1995 r. wszystkie leki uzyskiwane w procesach biotechnologicznych muszą być oceniane w procedurze centralnej przez Europejską Agencję Leków (EMA). W przypadku pozytywnej opinii naukowej przyjętej przez komitet naukowy Komisja Europejska wydaje formalną decyzję o dopuszczeniu do obrotu. Od 2003 r. istnieje specjalna ścieżka prawna i regulacyjna dla opracowywania i rejestracji leków biopodobnych. Ogólne zasady opracowywania leków i ich analizy przez władze europejskie stosują się do leków biopodobnych w takim samym zakresie, jak do referencyjnych leków biologicznych.

11. Czy istnieje jakiegokolwiek różnica pomiędzy produktem biopodobnym a referencyjnym w zakresie bezpieczeństwa?

Nie, oczekuje się, że zarejestrowany lek biopodobny oraz odpowiedni lek referencyjny mają takie same profile bezpieczeństwa i skuteczności.

Prawodawstwo UE definiuje badania, które należy wykonać dla leku biopodobnego, aby wykazać podobieństwo w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności (efektu terapeutycznego) w stosunku do odpowiedniego leku referencyjnego oraz że nie ma istotnych różnic między nim a lekiem referencyjnym.

W oparciu o informacje publikowane na stronie EMA, do chwili publikacji niniejszej informacji o uzgodnionym stanowisku nie stwierdzono żadnej szczególnej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa dla zarejestrowanego i dopuszczonego do obrotu leku biopodobnego.

12. Czy zmiana leku referencyjnego na lek biopodobny (i odwrotnie) jest bezpieczna?

Obecnie dostępnych jest bardzo niewiele opublikowanych danych dotyczących pacjentów, którzy zmieniali biofarmaceutyki podczas leczenia. „Pytania związane z zamianą jednego leku biologicznego na inny, pacjenci winni kierować do swojego lekarza lub farmaceuty”⁴².

13. Czy leki biopodobne mogą powodować więcej działań niepożądanych niż leki referencyjne?

Nie. Oczekuje się, że zarejestrowany lek biopodobny i odpowiedni lek referencyjny mają tożsame profile bezpieczeństwa i skuteczności, co przekłada się na ten sam poziom działań niepożądanych.

Leki biologiczne jako takie mają zdolność do bycia rozpoznawanymi przez organizm jako obce i mogą powodować niepożądane reakcje odpornościowe. Zjawisko to nazywa się immunogennością i jest ono związane z budową i dużym rozmiarem cząsteczek w porównaniu z lekami chemicznymi⁴³. Niemniej nie ma dowodów ani przesłanek naukowych, które sugerowałyby, że leki biopodobne będą wywoływać reakcje odpornościowe częściej niż odpowiednie leki referencyjne (por. także pytania 10 i 11).

14. Co powinienem zrobić, jeżeli podejrzewam, że wystąpiło u mnie działanie niepożądane leku?

Jest ważne, aby pacjenci zgłaszali wszelkie podejrzewane działania niepożądane; pomaga to w ciągłej ocenie jakości i bezpieczeństwa leków. Działania niepożądane leków (lub skutki uboczne) mogą wystąpić po długim czasie przyjmowania leku, a nawet po tym, kiedy pacjent przestał już go przyjmować.

W pierwszym wypadku, jeżeli pacjent podejrzewa działanie niepożądane ze strony jakiegoś leku lub wydaje mu się, że jest on nieskuteczny, powinien porozmawiać z pracownikiem opieki zdrowotnej — lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

W celu zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych pracownik opieki zdrowotnej powinien prawidłowo zidentyfikować lek i udokumentować nazwę handlową (markę) leku w dokumentacji medycznej pacjenta. Z tego samego powodu pacjent powinien upewnić się, że otrzymał informacje o nazwie handlowej, międzynarodowej niezastrzeżonej nazwie leku (INN)⁴⁴, nazwie wytwórcy i numerze serii przepisanego leku.

⁴² Por. pytanie: Czy lek biopodobny i odpowiedni lek referencyjny mogą być stosowane zamiennie? w EMA/837805/2011_Pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów medycznych)_wrzesień 2012.

⁴³ Szczepionki swoiście wykorzystują swój potencjał immunogeny, wywołując odpowiedź immunologiczną, dzięki której organizm rozpoznaje i zwalcza antygen - „substancję obcą”. Jednak w przypadku niektórych leków opartych na białkach wzbudzanie odpowiedzi odpornościowej uważa się za niepożądane. Większość występujących reakcji odpornościowych ma łagodny przebieg i nie wywiera negatywnych skutków dla pacjenta; niemniej w rzadkich wypadkach niepożądane reakcje odpornościowe mogą być ciężkie. Z tego powodu monitorowanie wpływu leku na pacjenta zarówno osobiście przez pacjenta, jak i przez pracownika opieki zdrowotnej ma kluczowe znaczenie.

⁴⁴ Międzynarodowe niezastrzeżone nazwy leku identyfikują substancje farmaceutyczne lub aktywne składniki leków. Każda nazwa INN jest unikalna, rozpoznawana na całym świecie i stanowi własność publiczną. Nazwa niezastrzeżona jest znana także jako nazwa generyczna (Źródło: Przewodnik WHO dotyczący INN, www.who.int).

W nowym prawodawstwie UE dotyczącym nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii sami pacjenci mogą także zgłaszać podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do władz krajowych⁴⁵. Nie ma to na celu zastępowania pracowników opieki zdrowotnej, ale ma wielką wartość dla zbierania danych o działaniach niepożądanych. Aby uzyskać informacje o danych dotyczących bezpieczeństwa leków zbieranych przez Europejską Agencję Leków, należy odwiedzić stronę www.adrreports.eu (ta strona nie służy do zgłaszania działań niepożądanych).

15. Czy istnieje jakkolwiek różnica jakości i skuteczności pomiędzy lekiem biopodobnym a odpowiednim lekiem referencyjnym?

Nie. Oczekuje się, że lek biopodobny oraz odpowiedni lek referencyjny mają tożsame profile bezpieczeństwa i skuteczności⁴⁶. Leki biopodobne wytwarza się przy zastosowaniu tych samych norm, jak dla innych produktów biologicznych. Zanim Komisja Europejska podejmie decyzję o rejestracji i dopuszczeniu do obrotu leku biopodobnego w UE, Europejska Agencja Leków za pośrednictwem Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) ocenia, czy nowy lek biopodobny ma porównywalny profil skuteczności (efekt terapeutyczny), jakości i bezpieczeństwa w porównaniu do odpowiedniego leku referencyjnego.

Badania, jakie należy przeprowadzić dla nowego leku biopodobnego, obejmują porównanie wielu aspektów leku biopodobnego i odpowiedniego leku referencyjnego, takich jak budowa i aktywność cząsteczek. Prowadzi się ukierunkowane badania, aby wykazać, że produkty są porównywalne. Istnieją wytyczne naukowe pozwalające określić zakres wymaganych danych klinicznych, zaś decyzja jest podejmowana indywidualnie dla każdego przypadku. Szczegółowe informacje na temat wszystkich zarejestrowanych w UE leków biopodobnych znajdują się na stronie internetowej EMA.

16. Czy istnieją dowody, że leki biopodobne są co najmniej tak samo skuteczne, jak markowe w leczeniu wszystkich schorzeń, w których leczeniu używa się leku markowego? Lub czy wnioskuje się o tym na podstawie wysokiego stopnia podobieństwa?

Leki biologiczne są często rejestrowane do leczenia więcej niż jednego schorzenia (wskazania). Niemniej mechanizm działania może być taki sam. Dlatego jest możliwe, że użycie leku biopodobnego do leczenia innych schorzeń będzie naukowo uzasadnione. Decyzja o rozszerzeniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych w badaniu klinicznym nad zastosowaniem leku biopodobnego do leczenia danego schorzenia na inne schorzenia, do leczenia których zarejestrowany jest lek markowy, nazywa się ekstrapolacją. Decyzja o ewentualnym wymogu nowych porównawczych badań klinicznych podejmowana jest indywidualnie dla każdego przypadku przez komitet naukowy (CHMP) w EMA. Komitet zawsze opiera swe decyzje na dogłębnej analizie dowodów naukowych.

Podstawą naukową tej ekstrapolacji wskazań jest fakt, że dany produkt ma taki sam mechanizm działania, jak odpowiedni produkt referencyjny; wykazano, że lek biopodobny i referencyjny są porównywalne na poziomie jakości i biologicznym; istnieje niezbity

⁴⁵ Więcej informacji można znaleźć w wytycznych EPF dla zrzeszeń pacjentów dotyczących nowego prawodawstwa UE.

⁴⁶ Por. str. 5/33 EMA Porady dotyczące procedur dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych EMA/940451/2011 marzec 2013.

dowód podobieństwa bezpieczeństwa i skuteczności dla co najmniej jednego spośród wskazań leku referencyjnego. Zarejestrowany lek biopodobny powinien być używany w tej samej dawce do leczenia tego samego schorzenia, co lek referencyjny.

17. Jak monitoruje się bezpieczeństwo zarejestrowanych leków biopodobnych?

Tak jak dla wszystkich leków monitorowanie reakcji pacjentów oraz zgłaszanie wszelkich podejrzanych działań niepożądanych (niepożądanych skutków ubocznych) jest istotne dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

Leki biopodobne, jak wszystkie leki biologiczne, po zarejestrowaniu należy stale monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych. Monitorowanie działań niepożądanych jest częścią „nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” (obowiązującego systemu monitorowania bezpieczeństwa i równowagi między ryzykiem a korzyściami dla leków zarejestrowanych). Od wszystkich wytwórców wymaga się, aby utworzyli system monitorowania działań niepożądanych swoich leków.

Pacjenci często reagują swoiście na leki, zarówno chemiczne, jak i biologiczne. Często oni sami mogą najlepiej ocenić wpływ leku na ich organizm i życie. Pacjent powinien być w pełni zaangażowany w decyzję dotyczącą przyjmowania jakiegokolwiek leku biologicznego, poprzedzoną dyskusją z lekarzem prowadzącym na temat wszelkich możliwości leczenia. Pacjenci powinni zrozumieć działanie leku i wiedzieć o możliwych reakcjach, jakich mogą doświadczać — zarówno pozytywnych, jak i negatywnych — a także być świadomi istotności prawidłowego przyjmowania leku i uważnie monitorować swoje reakcje. Co więcej, pacjenci powinni czuć się pewnie w zakresie omawiania jakichkolwiek podejrzewanych działań niepożądanych z pracownikiem opieki zdrowotnej.

Aby zgłaszać podejrzewane działania niepożądane i właściwie identyfikować produkt leczniczy, pacjenci przyjmujący leki biologiczne, w tym leki biopodobne, powinni zawsze dysponować informacją na temat nazwy handlowej (marki) leku, międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy leku (INN), która jest nazwą substancji czynnej, nazwy wytwórcy i numeru serii przepisane leku. Pacjent może odnaleźć te informacje na ulotce dołączonej do opakowania lub uzyskać je od farmaceuty lub lekarza prowadzącego.

Nowe prawodawstwo UE dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nakłada obowiązek na wszystkie państwa członkowskie umożliwienia pacjentom bezpośredniego zgłaszania działań niepożądanych do władz krajowych. W sytuacji idealnej pacjenci powinni móc swobodnie przedyskutować wszelkie podejrzewane działania niepożądane z pracownikiem opieki zdrowotnej, ale czasami nie ma to miejsca.

Nowe prawodawstwo UE dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wdrożyło także nowe podejście polegające na publikowaniu listy leków, które zostaną poddane dodatkowemu monitoringowi w określonym czasie. Europejska Agencja Leków oraz państwa członkowskie wspólnie opracują tę udostępnianą publicznie listę, zaś dalsze kroki zostały podjęte w 2012 r. Symbolem pozwalającym na identyfikację tych produktów leczniczych, które mają zostać poddane dodatkowemu monitoringowi jest odwrócony czarny trójkąt. W ulotkach dołączanych do opakowania znajdzie się wyjaśnienie zachęcające pacjentów do zgłaszania wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych.

Aby uzyskać informacje na temat danych dotyczących bezpieczeństwa leków zbieranych przez Europejską Agencję Leków, należy odwiedzić stronę www.adrreports.eu (ta strona nie służy zgłaszaniu działań niepożądanych).

18. Czy leki biopodobne są bardziej narażone na podrabianie/fałszowanie niż jakiegokolwiek inne leki?

Nie. Nie ma dowodów, aby leki biopodobne były bardziej narażone na podrabianie/fałszowanie niż jakiegokolwiek inne leki.

Używanie leków biopodobnych:

19. Dlaczego wprowadzono leki biopodobne?

Leki biologiczne dają możliwość leczenia chorób prowadzących do inwalidztwa lub stanowiących zagrożenie życia, takich jak choroba nowotworowa, choroby zakaźne, jak zapalenie wątroby, choroby autoimmunologiczne, choroby neurodegeneracyjne i choroby rzadkie. Jednakże leczenie lekami biologicznymi może być drogie w porównaniu z klasycznymi lekami chemicznymi.

Leki biopodobne są wprowadzane, gdy wygasły prawa na wyłączność (np. patenty, ochrona danych) leków referencyjnych. Mogą one stanowić mniej kosztowną alternatywę istniejących leków biologicznych i wzmacniać konkurencję. Skutkiem tego dostępność leków biopodobnych może poprawić dostęp większej liczby pacjentów do leków biologicznych i przyczynić się do finansowej stabilności systemów opieki zdrowotnej. Dzięki temu ich dostępność stanowi potencjalną gospodarczą korzyść dla systemów opieki zdrowotnej, jednocześnie otwierając pacjentom nowe możliwości leczenia wypracowane przez postęp w naukach medycznych.

20. Czy mam wybór otrzymania recepty na lek referencyjny lub lek biopodobny?

Jest bardzo ważne, aby przeprowadzić wyczerpującą dyskusję z lekarzem prowadzącym na temat wszelkich dostępnych możliwości leczenia, ich bezpieczeństwa, korzyści i ryzyka oraz różnic pomiędzy lekami, zanim dojdzie do decyzji dotyczącej leczenia. Polityka dotycząca używania leków biopodobnych, w tym zamiennictwa, leży w zakresie odpowiedzialności poszczególnych państw członkowskich UE. Jeżeli mają Państwo jakiegokolwiek obawy związane z przepisaniem lekiem, należy przedyskutować je ze swoim lekarzem.

21. Jeśli lek referencyjny zostanie wycofany z rynku, czy spotka to również lek biopodobny?

Zależy to od powodu wycofania leku referencyjnego. Każdy produkt leczniczy zarejestrowany na rynku UE ma swoje indywidualne dopuszczenie do obrotu; każdy produkt leczniczy jest oceniany niezależnie. Jeżeli lek referencyjny zostanie wycofany ze względów bezpieczeństwa, wtedy trzeba będzie to wziąć pod uwagę przy ocenie leku biopodobnego. Jeżeli istnieją poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa związane z substancją czynną leku referencyjnego, nowy Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy EMA rozpatrzy, czy obawy dotyczą także innych leków z tą samą substancją czynną. Organy nadzoru zbadają sprawę i podejmą właściwe kroki.

22. Czy mogę przyjmować lek biopodobny w dokładnie ten sam sposób (po posiłku itp.), jak lek referencyjny? Czy jest coś, co powinienem wiedzieć na temat przechowywania leku biopodobnego?

Wszystkie leki biologiczne, w tym leki biopodobne, mogą być mniej stabilne niż leki chemiczne, wymagając większych środków ostrożności w trakcie produkcji, transportu i przechowywania. Przepisując nowy lek, lekarz powinien powiadomić pacjenta o wszelkich szczególnych kwestiach dotyczących konkretnego leku, które należy wziąć pod uwagę, gdyż mogą być istotne dla zapewnienia jego skuteczności i właściwego stosowania.

Większość leków biologicznych musi być podawana w formie zastrzyku lub wlewu, dlatego z wyjątkiem produktów, które muszą być przyjmowane z posiłkiem, takich jak insuliny posiłkowe, przyjmowanie posiłków nie wpływa na bezpieczeństwo ani skuteczność produktu. Co do zasady, lek biopodobny musi być przyjmowany w dokładnie ten sam sposób, co lek referencyjny.

23. Gdzie znajdę więcej informacji?

- Informacje [Europejskiej Agencji Leków dotyczące leków biopodobnych](#)
- Informacje [Europejskiej Agencji Leków dotyczące monitorowania bezpieczeństwa leków](#)
- [Wytyczne dla stowarzyszeń pacjentów w UE dotyczące prawodawstwa w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii](#)

PYTANIA I ODPOWIEDZI DLA LEKARZY

1. Na czym polega odpowiedzialność lekarza przepisującego leki biopodobne?

Tak jak przy przepisywaniu każdego produktu leczniczego lekarz prowadzący powinien wziąć pod uwagę przy przepisywaniu leku biopodobnego wiek i płeć każdego pacjenta, stopień zaawansowania choroby, choroby współistniejące i przyjmowane leki oraz pełny wywiad lekarski. Ponadto, jako lekarz powinien wiedzieć, że lek biopodobny jest podobny do już zarejestrowanego leku biologicznego, tak zwanego „referencyjnego produktu leczniczego”. Oczekuje się, że zarejestrowany lek biopodobny oraz odpowiedni lek referencyjny będą miały takie same profile bezpieczeństwa i skuteczności, ale lek biopodobny niekoniecznie musi zostać zarejestrowany dla wszystkich wskazań dla których zarejestrowany jest referencyjny produkt leczniczy. Jak w wypadku każdego leku, lekarze powinni starannie dobierać przepisywane leki.

2. Jakie naukowe środki przedsięwzięto, aby wykazać podobieństwo bezpieczeństwa i skuteczności leku biopodobnego do odpowiedniego leku referencyjnego przed dopuszczeniem do obrotu?

Celem programu opracowania leku biopodobnego jest osiągnięcie biopodobieństwa. Jest to osiągane poprzez indywidualnie dopasowany program stopniowego badania porównywalności, w ramach którego bierze się pod uwagę bezpieczeństwo i skuteczność uzyskane dla referencyjnego produktu leczniczego. Badanie to wykonywane jest w kilku krokach: krok pierwszy — porównywalność jakościowa (porównywalność fizykochemiczna i biologiczna), krok drugi — porównywalność pozakliniczna (porównawcze badania pozakliniczne) i krok trzeci — porównywalność kliniczna (porównawcze badania kliniczne). Każdy wniosek dotyczący leku biopodobnego jest rozpatrywany indywidualnie. Porównanie leku biopodobnego do referencyjnego produktu leczniczego opiera się na dokładnym, jednoczesnym porównywaniu obydwu produktów pod kątem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Porównywalność leku referencyjnego i biopodobnego jest kluczową zasadą opracowywania leku biopodobnego.

3. Leki biopodobne, jak wszelkie inne leki biologiczne, są bardzo wrażliwe na zmiany procesu wytwarzania, warunków transportu i przechowywania. Jak lekarz może być pewien, że drobne zmiany nie miały wpływu na jakość, skuteczność i bezpieczeństwo biopodobnego produktu medycznego?

Proces wytwarzania leków biologicznych jest bardzo wrażliwy na wiele czynników i dlatego w celu uzyskania spójnych wyników oraz zagwarantowania bezpieczeństwa i skuteczności otrzymywanego produktu leczniczego należy je precyzyjnie kontrolować.

Wytwórcy i importerzy leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej, w tym biopodobnych produktów leczniczych, są prawnie zobowiązani do posiadania ważnych pozwoleń na produkcję i import (MIA)/certyfikatów GMP wydawanych przez właściwe władze krajowe UE. MIA/certyfikat GMP jest wydawane wyłącznie wtedy, gdy wytwórca/importer spełnia wymogi Wytycznych UE dotyczących dobrej praktyki wytwarzania (GMP), które zawierają również dedykowane przepisy poświęcone biologicznym produktom leczniczym (Aneks 2 do Tomu 4 EudraLex).

Aby sprawdzić zgodność z GMP, wytwórcy i importerzy z obszaru UE są poddawani regularnym kontrolom GMP przeprowadzanym przez organy nadzoru. Właściwe władze krajowe UE dokonują także kontroli wytwórców eksportujących do UE, których siedziba

znajduje się poza UE. EMA koordynuje inspekcje GMP związane z naukową oceną leku przeprowadzane przez właściwe organa krajowe dotyczące biofarmaceutyków rejestrowanych w procedurze scentralizowanej i dopuszczanych do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej.

Importerzy, wytwórcy i hurtownicy są zobowiązani przestrzegać standardów dobrej praktyki dystrybucyjnej (GDP). Zgodnie z wytycznymi GDP należy zapewnić właściwe warunki przechowywania i transportu (np. warunki chłodnicze). Hurtownicy są prawnie zobowiązani do uzyskania ważnego pozwolenia na dystrybucję hurtową (WDA), wydawanego przez właściwe władze krajowe UE. Hurtowa dystrybucja przez wytwórców, importerów i dystrybutorów w równym stopniu podlega nadzorowi właściwych władz krajowych UE.

4. Gdzie można znaleźć aktualne informacje⁴⁷ dotyczące farmakokinetyki, bezpieczeństwa, immunogenności oraz badań nad wymienialnością biofarmaceutyków i leków biopodobnych?

Ta informacja dla każdego leku rejestrowanego w procedurze scentralizowanej jest publikowana przez Europejską Agencję Leków (EMA) na jej stronie internetowej: www.ema.europa.eu. W trakcie rejestracji na stronie publikowany jest zestaw dokumentów znany jako europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego (EPAR) zawierający naukowe i techniczne informacje dotyczące opracowania każdego produktu leczniczego. EPAR zawiera również informacje dotyczące farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa, a także immunogenności. Ponieważ decyzje dotyczące wymienialności i zamiennictwa nie leżą w zakresie odpowiedzialności EMA/CHMP, zaś badania nad zastępowalnością nie są wymagane w procesie rejestracji, tych informacji EPAR nie zawiera.

Jeżeli znana jest nazwa leku biopodobnego, aktualny EPAR można znaleźć na stronie głównej EMA w zakładce „**Find Medicine**”, a dalej „**Human medicines**”. Strony EPAR poświęcone wszystkim rejestrowanym w procedurze scentralizowanej lekom biopodobnym można znaleźć także na stronie głównej w zakładce „**Special topics**”, a dalej „**Biosimilar medicines**”.

5. Czy wymogi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące leków biologicznych różnią się od tych dla leków niebiologicznych?

W zasadzie tak. Wynika to z faktu, że leki biologiczne mogą być rozpoznawane przez organizm jako „obce” i dlatego mają zdolność do wywoływania niepożądanych reakcji immunologicznych z uwagi na swój skład i dużą masę cząsteczkową. Z drugiej strony leki chemiczne są zwykle zbyt małe, aby mogły zostać rozpoznane przez układ immunologiczny.

Zdolność do wzbudzania reakcji immunologicznej w organizmie (immunogenność) stanowi znaczący element bezpieczeństwa oceniany podczas badawczej i potwierdzającej fazy opracowywania innowacyjnego biologicznego produktu medycznego i jest wspierana przez badania kliniczne obejmujące intensywne testowanie i charakterystykę krótko- i długoterminowych odpowiedzi immunologicznych na produkt. Wyniki tych badań mają wpływ na kształt programu badań porejestracyjnych i planów

⁴⁷ Należy zwrócić uwagę, że dokument poświęcony „dyskusji naukowej” wchodzący w skład wstępnego dopuszczenia do obrotu odzwierciedla stan wiedzy w chwili rejestracji i nie jest uaktualniany po zarejestrowaniu leku.

zarządzania ryzykiem, projektowane w ten sposób, aby można było wykryć rzadko występujące działania niepożądane związane z odpowiedzią układu immunologicznego. Dane zbierane są przez dłuższy czas dla większej liczby pacjentów. W celu monitorowania długoterminowej immunogenności bezpieczeństwa od podmiotów odpowiedzialnych wymaga się zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa w okresie porejestracyjnym dla wszystkich leków biologicznych, w tym leków biopodobnych. Stanowi to część planu zarządzania ryzykiem (RMP) uzgodnionego w chwili rejestracji.

Informacja na temat planów zarządzania ryzykiem dla wszystkich produktów leczniczych rejestrowanych w ramach scentralizowanej procedury UE (w tym dla wszystkich leków uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych i nowoczesnych leków syntetycznych) będzie dostępna zgodnie z rozporządzeniem UE 1049/2001 dotyczącym dostępu do dokumentów. Zgodnie z tym samym aktem prawnym Agencja udostępni wszelkie obligatoryjnie wymagane dokumenty porejestracyjne, np. badania rejestracyjne, badania kontynuacyjne badań przedrejestracyjnych i badania dotyczące bezpieczeństwa prowadzone po dopuszczeniu do obrotu.

Właściwa identyfikacja leku ma szczególne znaczenie przy zgłaszaniu działania niepożądanego leku w odniesieniu do wszystkich biologicznych produktów medycznych, w tym biopodobnych produktów medycznych. Dlatego prawodawstwo UE wymaga, aby przy każdym zgłoszeniu działania niepożądanego leku biologicznego w raporcie na temat działania niepożądanego leku (DNL) znalazły się nazwa leku (nazwa handlowa) w formie zarejestrowanej przez organy nadzoru oraz numer serii⁴⁸.

Zgodnie z nowym prawodawstwem dotyczącym nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wszelkie biologiczne produkty lecznicze rejestrowane po 1 stycznia 2011 r. zostaną wciągnięte na listę dodatkowego monitoringu. Dla wszystkich leków znajdujących się na tej liście podmioty odpowiedzialne owinny zamieścić w ChPL symbol odwróconego czarnego trójkąta oraz oświadczenie: „*Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany*” wraz ze standaryzowanym zdaniem wyjaśniającym oraz standardowym tekstem, w którym pracownicy opieki zdrowotnej są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych.

6. Czy od czasu pierwszej rejestracji leku biopodobnego w UE (w 2006 r.) stwierdzono zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z zamianą leku referencyjnego na lek biopodobny?

Dostępnych jest względnie mało danych dotyczących liczby pacjentów, którzy zmieniali biofarmaceutyki w trakcie leczenia. Istnieje kilka publikacji opisujących takie zamiany, ale nie jest jasne, jak często ma to miejsce. Co więcej, badania, których wyniki opisywano w literaturze, trwały generalnie zbyt krótko, aby wykazać możliwe długoterminowe działania niepożądane zamiany.

Europejska Agencja Leków (EMA) przyjmuje opinię naukową jako podstawę decyzji Komisji Europejskiej o potrzebie aktualizacji informacji o produkcie (charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania), kiedy wydaje się to niezbędne z uwagi na analizę zgłoszonego zdarzenia niepożądanego wynikającego z użycia produktu leczniczego. Aktualizacje informacji o produkcie związane z bezpieczeństwem mogą

⁴⁸ Por. zawartość raportu bezpieczeństwa dotyczącego pojedynczego przypadku: Artykuł 28 Rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) Nr 520/2012 z 19 czerwca 2012 r.

zawierać zmiany charakterystyki produktu leczniczego, uzupełnienia listy obserwowanych działań niepożądanych oraz uzupełnienia specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania. Bieżące wersje dokumentów zawierających informacje o produkcie są dostępne na stronie internetowej EMA, podobnie jak historia poprawek do informacji o produkcie od czasu pierwszej rejestracji produktu. Analiza źródeł informacji rejestracyjnej dla wszystkich aktualnie zarejestrowanych leków biopodobnych wykazuje, że jak dotąd odpowiednie dokumenty zawierające informacje o produkcie nie były aktualizowane w związku z bezpieczeństwem w konsekwencji zgłoszeń działań niepożądanych następujących po przejściu na inny produkt lub zastosowaniu zamiennika produktu.

Tak jak w przypadku wszystkich leków zdarzenia niepożądane leków biopodobnych są zgłaszane za pośrednictwem zaakceptowanych mechanizmów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Przypadki podejrzewanych zdarzeń niepożądanych można znaleźć w EudraVigilance⁴⁹ na stronie internetowej EMA we wszystkich językach oficjalnych Unii Europejskiej (UE). Co więcej, istnieje dedykowana strona „Patient Safety”, która zawiera listę znaczących poprawek dokonanych w rejestracji leków, zalecanych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w celu zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów. Od października 2009 r. do lipca 2012 r. istniały także miesięczne raporty Grupy Roboczej ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii CHMP (PhVWP)⁵⁰. Zbiorczy spis raportów miesięcznych PhVWP pozwala na ogląd wszelkich zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa. Do chwili publikacji niniejszej informacji na temat uzgodnionego stanowiska nie stwierdzono żadnych szczególnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu leków biopodobnych.

Szpital uniwersytecki Skåne (Malmö, Szwecja) podjął się w 2009 r. wykonania pracy dotyczącej zamiany oryginalnego leku referencyjnego na lek biopodobny. Spośród populacji 130 pacjentów przyjmujących ludzki hormon wzrostu, dziewięćdziesięciu ośmiu pacjentów pediatrycznych zostało wybranych do zmiany leku referencyjnego na lek biopodobny. Piętnaścioro dzieci doświadczyło zdarzenia niepożądanego podczas zamiany (zwykle był to ból w miejscu wstrzyknięcia), ale żadne z działań nie zostało uznane za ciężkie przez personel szpitala. Czworo dzieci powróciło do oryginalnego leku referencyjnego.

7. Czy są jakieś badania wykazujące różnice w czasie przeżycia, skuteczności i działań niepożądanych leczenia długoterminowego?

Nie, ale wytwórcy rutynowo zbierają dane długoterminowe z porejestracyjnych badań klinicznych, badań obserwacyjnych pacjentów oraz długoterminowych obserwacji pacjentów, którzy uczestniczyli w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych. Dla wszystkich leków biopodobnych warunkiem rejestracji jest wdrożenie przygotowanego uprzednio planu zarządzania ryzykiem (RMP), który zawiera niektóre lub wszystkie ze

⁴⁹ EudraVigilance jest bazą danych UE, w której przechowywane są zgłoszenia działań niepożądanych związanych ze wszystkimi produktami leczniczymi zarejestrowanymi w UE. Europejska Agencja Leków uruchomiła własną stronę dotyczącą zgłoszeń domniemanych działań niepożądanych leków zarejestrowanych w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) we wszystkich oficjalnych językach Unii Europejskiej (EU). <http://www.adrreports.eu/>

⁵⁰ W następstwie wdrożenia nowego prawodawstwa dotyczącego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PhVWP) została zastąpiona przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), który jest teraz odpowiedzialny za ocenę i monitorowanie kwestii związanych z bezpieczeństwem leków dla ludzi.

wspomnianych powyżej środków. Koniecznie należy ustalić, czy profil bezpieczeństwa leku biopodobnego, który został określony na podstawie względnie mało licznej grupy pacjentów w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych, jest nadal porównywalny z profilem odpowiedniego leku referencyjnego w znacznie większej populacji pacjentów. Większa liczba pacjentów i dłuższe trwanie leczenia zwiększają czułość testów statystycznych wymaganych do uchwycenia zdarzeń o niskiej częstotliwości i pozwalają na wykrycie wiarygodnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Obowiązkiem wytwórców jest zgłaszanie wyników związanych z implementacją RMP do EMA oraz, w miarę potrzeby, proponowanie zmian w informacji o produkcie. Analiza źródeł informacji rejestracyjnych w chwili publikacji niniejszej informacji o uzgodnionym stanowisku wykazuje, że nie było takich zmian wymaganych przez EMA.

8. Jakich przepisów dotyczących identyfikowalności muszą przestrzegać lekarze?

Zgodnie z wymogami prawa UE każdy lek musi być opatrzony albo nazwą własną (handlową), albo nazwą substancji czynnej i nazwą przedsiębiorstwa/znakiem towarowym. Zarejestrowana nazwa oraz numer serii są konieczne do właściwej identyfikacji przy raportowaniu niepożądanych działań leku i monitorowaniu bezpiecznego użycia leku.

Na przykład w związku z wystąpieniem kilku przypadków wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) w latach dziewięćdziesiątych XX w EMA przedsięwzięła szczególne kroki, by zapewnić identyfikację i możliwość śledzenia wszystkich preparatów erytropoetyny przed rejestracją jakiegokolwiek leku biopodobnego. W grudniu 2009 r. Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PhVWP) w obrębie EMA „uznała za ważne prowadzenie dokładnych historii leków dla pacjentów leczonych erytropoetyną, tzn. zapisywanie nazwy handlowej lub naukowej wraz z nazwą wytwórcy w dokumentacji pacjenta”. Identyfikacja i możliwość śledzenia pochodzenia preparatów erytropoetyny używanych u tych pacjentów pomoże ocenić, czy przypadki PRCA i inne zgłaszane przypadki działań niepożądanych są związane z jakąkolwiek własnością konkretnego preparatu erytropoetyny. W wyniku zaleceń PhVWP charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) wszystkich preparatów erytropoetyny (zarówno oryginalnych jak i biopodobnych) została uzupełniona o następujące specjalne ostrzeżenie: „W celu poprawy identyfikowalności czynników pobudzających erytropoezę (ESAs), nazwa handlowa podawanego ESA powinna zostać jasno zapisana (lub stwierdzona) w dokumentacji pacjenta”.

Innym przykładem jest podobne oświadczenie, które zostało wprowadzone do ChPL oryginalnego produktu — przeciwciała monoklonalnego (zawierającego substancję czynną, rytuksymab) w czasie publikacji tej informacji o uzgodnionym stanowisku.

9. Czy koszt leku biopodobnego jest znacząco niższy niż koszt leku referencyjnego?

Mimo że generalnie biopodobne produkty lecznicze są wprowadzane na rynek w cenach niższych niż odpowiednie oryginalne referencyjne produkty lecznicze, cenę dyktują mechanizmy rynkowe, krajowe władze nadzoru oraz konkurencja pomiędzy wytwórcami leku oryginalnego i biopodobnego.

10. Czy od zarejestrowania w UE pierwszego leku biopodobnego, doszło do stwierdzenia działań niepożądanych związanych ze zmianami procesu produkcji, warunków transportu lub przechowania?

Analiza źródeł informacji rejestracyjnych dla wszystkich obecnie zarejestrowanych leków biopodobnych wykazuje, że jak dotąd odpowiednie dokumenty zawierające informacje o produkcie nie były aktualizowane w związku z bezpieczeństwem w konsekwencji zgłoszeń działań niepożądanych następujących po zmianach procesu produkcji, warunków transportu lub przechowywania.

Europejska Agencja Leków (EMA) aktualizuje informacje o produkcie (charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dołączoną do opakowania), kiedy wydaje się to niezbędne z uwagi na analizę zgłoszonego zdarzenia niepożądanego wynikającego z użycia danego produktu leczniczego. Aktualizacje informacji o produkcie związane z bezpieczeństwem mogą zawierać zmiany charakterystyki produktu leczniczego, uzupełnienia listy obserwowanych działań niepożądanych oraz uzupełnienia specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania. Bieżące wersje dokumentów zawierających informacje o produkcie są dostępne na stronie internetowej EMA, podobnie jak historia poprawek do informacji o produkcie od czasu pierwszej rejestracji produktu.

11. Gdzie można znaleźć informację o tym, dla których zarejestrowanych wskazań leku biopodobnego przeprowadzono badania kliniczne, a dla których przeprowadzono ekstrapolację?

Jeżeli lekarz pragnie zidentyfikować wskazania ekstrapolowane oraz te, dla których przeprowadzono porównawcze badania kliniczne względem produktu referencyjnego, znajdzie te informacje opublikowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) na jej stronie internetowej: www.ema.europa.eu.

Odpowiednie informacje można znaleźć na stronach Europejskiego publicznego raportu oceny produktu leczniczego (EPAR) dla każdego zarejestrowanego leku. Jeżeli znana jest nazwa leku biopodobnego, informację tę można znaleźć na stronie głównej EMA w zakładce „**Find Medicine**”, a dalej „**Human medicines**”. Strony EPAR poświęcone wszystkim rejestrowanym w procedurze scentralizowanej lekom biopodobnym można znaleźć także na stronie głównej w zakładce „**Special topics**”, a dalej „**Biosimilar medicines**”.

Wszystkie zarejestrowane wskazania leku, niezależnie od tego, czy są ekstrapolowane, czy nie, zawsze są rejestrowane na podstawie dowodów naukowych. Jeżeli kwestie dotyczące wskazań zarejestrowanych leku biopodobnego nie zostały dostatecznie wyjaśnione, należy przypomnieć, że głównym celem opracowywania leku biopodobnego nie jest wykazanie bezpieczeństwa i skuteczności znanej biologicznej substancji czynnej; to zostało wcześniej zrobione dla referencyjnego produktu leczniczego. Zasadniczym celem programu opracowywania leku biopodobnego jest wykazanie biopodobieństwa (por. pytanie 2 i tekst zasadniczy).

12. Gdzie można znaleźć informacje o badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem leku biopodobnego?

Strona internetowa Rejestru Badań Klinicznych UE zawiera informacje na temat interwencyjnych badań klinicznych z udziałem leków. Informacje podawane na stronie

internetowej Rejestru Badań Klinicznych UE są pierwotnie podawane przez firmę lub organizację odpowiedzialną za badanie kliniczne. Aby uzyskać więcej informacji na temat Rejestru Badań Klinicznych UE lub wyszukać informacje na temat badań klinicznych prowadzonych w EOG, należy kliknąć poniższe łącze: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Informacje na temat oceny wyników badań można znaleźć na stronach Europejskiego publicznego raportu oceny produktu leczniczego (EPAR) dla każdego zarejestrowanego leku. Jeżeli znana jest nazwa leku biopodobnego, informacje te można znaleźć na stronie głównej EMA w zakładce „**Find Medicine**”, a dalej „**Human medicines**”. Strony EPAR poświęcone wszystkim rejestrowanym w procedurze scentralizowanej lekom biopodobnym można znaleźć także na stronie głównej w zakładce „**Special topics**”, a dalej „**Biosimilar medicines**”.

PYTANIA I ODPOWIEDZI DLA PŁATNIKÓW

1. Dlaczego biopodobne produkty lecznicze są ważne dla płatników?

Dostępność biopodobnych produktów leczniczych podnosi poziom konkurencji, a to potencjalnie prowadzi do obniżenia cen. Niższe ceny mogą powodować oszczędności dla systemów opieki zdrowotnej oraz płatników, a także poprawiać dostęp pacjentów do terapii. Te oszczędności mogą zostać przeznaczone na finansowanie dalszego rozwoju opieki zdrowotnej.

2. Czy to, że biopodobne produkty lecznicze kosztują mniej niż oryginalne produkty lecznicze oznacza, że są gorsze?

Nie. Producenci leków biopodobnych muszą spełniać te same wysokie standardy, co producenci leków oryginalnych, aby otrzymać dopuszczenie do obrotu. Biopodobne produkty lecznicze mogą być sprzedawane wyłącznie wtedy, gdy podmiot odpowiedzialny wykazał, że ich jakość, skuteczność i bezpieczeństwo są tożsame z oryginalnymi produktami leczniczymi.

3. O ile tańsze są biopodobne produkty lecznicze w porównaniu z oryginalnymi produktami leczniczymi?

Ceny nie są ustalane na poziomie UE i różnią się w poszczególnych krajach, nie tylko jeśli chodzi o wielkości absolutne, ale także względem ceny oryginalnego produktu leczniczego. W dodatku producenci leków oryginalnych mogą odpowiadać na konkurencję i ceny mogą być regulowane lokalnie negocjowanymi umowami. Mimo że trudno jest podać dokładną wartość, leki biopodobne posiadają potencjał do obniżenia kosztów całkowitych.

4. Oryginalny produkt leczniczy lub biopodobny produkt leczniczy – kto decyduje, która marka zostanie wybrana?

Wybór produktu nie jest regulowany na poziomie UE. Każde państwo członkowskie określa osobę decydującą: lekarza lub farmaceutę oraz sposób zaangażowania pacjentów w proces podejmowania decyzji. „EMA ocenia leki biopodobne do celów dopuszczenia do obrotu. Oceny dokonywane przez Agencję nie zawierają zaleceń co do tego, czy lek biopodobny powinien być używany w zastępstwie leku referencyjnego”⁵¹.

5. Czy nazwa handlowa biopodobnego produktu leczniczego jest ważna?

Nazwa handlowa produktu leczniczego nie jest ważna z punktu widzenia skuteczności biopodobnego lub oryginalnego produktu leczniczego.

Europejska procedura dopuszczania do obrotu zapewnia porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo biopodobnych produktów leczniczych dla tych spośród wskazań, dla których zarówno referencyjny produkt leczniczy, jak i biopodobny produkt leczniczy zostały zarejestrowane. Mimo że droga podania musi być taka sama dla referencyjnego produktu leczniczego, jak i odpowiedniego biopodobnego produktu leczniczego, różne marki mogą mieć różne urządzenia do wstrzyknięć.

⁵¹ Por. pytanie: Czy biopodobny produkt leczniczy i jego lek referencyjny mogą być stosowane zamiennie? w EMA/837805/2011-27/9/2012_Pytania i odpowiedzi EMA dotyczące leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów leczniczych)_wrzesień 2012.

Niemniej nazwa handlowa oraz numer serii są ważne w celu identyfikacji produktu leczniczego zarówno dla celów administracyjnych, jak i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Lekarze, szpitale i ośrodki opieki zdrowotnej dysponują wieloletnim doświadczeniem w leczeniu pacjentów biologicznymi produktami leczniczymi różnych marek w ramach tego samego wskazania. Ponieważ wszystkie produkty zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej, przy dokonywaniu wyboru należy brać pod uwagę dodatkowe czynniki (np. cenę, łatwość stosowania, czynniki zależne od pacjenta).

6. Gdzie można znaleźć więcej informacji o biopodobnych produktach medycznych?

Pracownicy opieki zdrowotnej (w szczególności lekarze i farmaceuci) odpowiedzą na wszelkie pytania pacjentów związane z leczeniem, w tym dotyczące wyboru produktu. W Internecie najbardziej zaufanym źródłem informacji jest Europejska Agencja Leków. Krajowe organy nadzoru również mają swoje strony internetowe i mogą mieć specjalną podstronę poświęconą biopodobnym produktom medycznym, wyjaśniającą, które produkty lecznicze są refundowane i na jakich zasadach.

⁵² Niniejsza informacja o uzgodnieniu stanowiska koncentruje się wyłącznie na biologicznych produktach leczniczych, w tym biopodobnych produktach leczniczych, które są lekami uzyskiwanymi w procesach biotechnologicznych i które od 1995 r. muszą być oceniane w procedurze scentralizowanej przez Europejską Agencję Leków (EMA), a w wypadku pozytywnej opinii naukowej przyjętej przez komitet naukowy podlegają formalnemu procesowi przyznawania decyzji o dopuszczeniu do obrotu przez Komisję Europejską.

Słowniczek

Białko: Duży związek organiczny zbudowany z aminokwasów połączonych w łańcuch. Białka są podstawowymi składnikami organizmów i uczestniczą praktycznie w każdym procesie odbywającym się w komórkach, np. erytropoetyna jest białkiem.

Biofarmaceutyki/leki uzyskiwane w procesach biotechnologicznych: Produkt leczniczy lub szczerpionka, zawierające lub wyprodukowane przy użyciu żywych organizmów. Podstawę produktów wytworzonych na drodze procesów biotechnologicznych często stanowi rekombinowany DNA (forma DNA, która nie występuje naturalnie, łącząca w celu pozyskania nowych właściwości sekwencje DNA, które w warunkach naturalnych nie występowałyby obok siebie). Do przykładów można zaliczyć białka terapeutyczne takie jak przeciwciała, insuliny lub interleukiny, ale także szczerpionki, kwasy nukleinowe, albo tkanki i komórki. Niniejszy dokument koncentruje się wyłącznie na produktach leczniczych uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych, które od 1995 r. muszą być oceniane w procedurze scentralizowanej przez Europejską Agencję Leków (EMA) i które, w wypadku pozytywnej opinii naukowej przyjętej przez komitet naukowy, podlegają formalnemu procesowi przyznawania decyzji o dopuszczeniu do obrotu przez Komisję Europejską.

Biotechnologia: Wszelkie zastosowanie technologii wykorzystującej układy biologiczne, żywe organizmy lub ich pochodne w celu wytworzenia lub modyfikacji produktów lub procesów o specjalnym przeznaczeniu. Przykładem jest odtworzenie hormonów człowieka, np. insuliny.

Choroba autoimmunologiczna: Choroba spowodowana niewłaściwą odpowiedzią immunologiczną przeciwko własnym substancjom lub tkankom organizmu. W takim wypadku układ odpornościowy przestaje traktować jeden lub więcej ze składników ciała jako własny i wytwarza auto przeciwciała, które atakują własne komórki, tkanki i/lub narządy. Stan zapalny oraz uszkodzenie tkanek to powszechne objawy chorób autoimmunologicznych.

Cząsteczka: Najmniejsza cząstka danej substancji, która wykazuje wszelkie fizyczne i chemiczne właściwości tej substancji. Cząsteczki tworzy jeden lub więcej atomów połączonych silnymi wiązaniami chemicznymi. Jeżeli cząsteczka zawiera więcej niż jeden atom, to atomy te mogą być takie same (cząsteczka tlenu składa się z dwóch atomów tlenu) lub różne (cząsteczka wody składa się z dwóch atomów wodoru i jednego atomu tlenu). Cząsteczki biologiczne, takie jak białka, mogą być zbudowane z wielu tysięcy atomów.

Cząsteczkowy: Odnoszący się do cząsteczki.

Dopuszczenie do obrotu: Zezwolenie udzielane firmie przez organ nadzoru umożliwiające wprowadzenie na rynek produktu leczniczego zgodnie ze wskazaniami opisanymi w informacji o produkcie, wydawane na wniosek firmy po dostarczeniu przez nią wymaganej dokumentacji i danych zgodnych z ramami regulacyjnymi i prawnymi.

Ekstrapolacja wskazań: Decyzja dotycząca rozszerzenia wyników badania skuteczności i bezpieczeństwa ze wskazania (schorzenie, zaburzenie lub choroba), dla którego lek biopodobny był badany klinicznie na inne schorzenia, w leczeniu których badany klinicznie i zarejestrowany był lek markowy, nazywana jest ekstrapolacją.

Glikozylacja: Rodzaj i długość grupy cukrowej lub węglowodanowej dołączonej do danej cząsteczki, np. białka.

Immunogenność: Możliwość lub zdolność substancji lub antygeny do wywołania reakcji/odpowiedzi immunologicznej (por. powyżej).

INN: Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa leku, która identyfikuje substancje farmakologiczne lub składniki farmakologicznie czynne. Każda nazwa INN jest unikalna, rozpoznawana na całym świecie i stanowi własność publiczną. Nazwa niezastrzeżona jest znana także jako nazwa generyczna (źródło: Przewodnik WHO dotyczący INN, www.who.int).

Lek biopodobny: Lek biologiczny, który został opracowany tak, by być podobnym do istniejącego leku biologicznego (tzw. lek referencyjny). Leki biopodobne mogą być dopuszczone do obrotu dopiero po wygaśnięciu patentu na lek referencyjny (zwany w tym dokumencie także produktem oryginalnym; w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji por. dokument zawierający uzgodnione stanowisko lub pytania i odpowiedzi dotyczące leków biopodobnych EMA).

Lek generyczny: Lek, który został opracowany w taki sposób, że jest identyczny z już zarejestrowanym lekiem (lekiem referencyjnym). Zgodnie z Dyrektywą 2001/83/WE generyczny produkt leczniczy to produkt o takim samym składzie jakościowym i ilościowym substancji czynnych i takiej samej postaci farmaceutycznej, jak referencyjny produkt leczniczy, którego biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym wykazano w odpowiednich badaniach biodostępności. Lek generyczny może być dopuszczony do obrotu dopiero po utracie wyłączności rynkowej przez lek referencyjny (zwany w tym dokumencie także produktem oryginalnym) (w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji por. pytania i odpowiedzi dotyczące generycznych produktów leczniczych EMA).

Linia komórkowa [w tym macierzysta linia komórkowa]: Stabilny żywy układ hodowanych (w laboratorium) komórek, które w sposób nieskończony rosną i produkują nowe komórki, o ile tylko otrzymują substancje odżywcze i mają zapewnione miejsce do wzrostu.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii: 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 danego produktu leczniczego. Czynności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmują całość zarządzania cyklem życia leków w odniesieniu do bezpieczeństwa.

Patent: Patent to zestaw praw wyłącznych przyznawanych przez państwo (rząd państwa) wynalazcy lub jego pełnomocnikowi na określony czas w zamian za publiczne ujawnienie wynalazku. Zwykle jednak wniosek patentowy musi zawierać jedno lub więcej zastrzeżeń definiujących wynalazek, który musi być nowy, nieoczywisty i przydatny lub mający zastosowanie przemysłowe.

Plan zarządzania ryzykiem: Szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem (por. poniżej) wdrożony przez wytwórcę dla danego leku.

Produkt (lek) referencyjny: Produkt leczniczy, dla którego państwo członkowskie lub Komisja Europejska przyznała dopuszczenie do obrotu na podstawie dostarczonych danych dotyczących jakości, badań przedklinicznych i klinicznych, do których odnosi się wniosek o dopuszczenie do obrotu dla produktu generycznego lub biopodobnego.

Przeciwciało (Im. przeciwciała): Przeciwciała (znane także jako immunoglobuliny, w skrócie Ig) to duże białka znajdujące się we krwi lub innych płynach ustrojowych. Przeciwciała są używane przez układ odpornościowy do identyfikacji i neutralizacji obcych obiektów takich jak bakterie lub wirusy.

Reakcja/odpowiedź immunologiczna: Mechanizm obronny organizmu prowadzący do produkcji przeciwciał w odpowiedzi na obcą substancję (tj. antygen), np. wirusy lub substancje rozpoznawane jako obce i potencjalnie szkodliwe.

Skutek uboczny/działanie niepożądane: Wszelkie niezamierzone lub niekorzystne zdarzenie następujące wskutek przyjęcia danego leku. WHO definiuje zdarzenie niepożądane w następujący sposób: „Uszczerbek na zdrowiu związany z postępowaniem lekarskim, w odróżnieniu od powikłań chorobowych. Postępowanie lekarskie obejmuje wszelkie aspekty opieki, w tym diagnozę i leczenie, wadliwą diagnozę lub leczenie oraz systemy i wyposażenie używane w celu sprawowania opieki. Zdarzenia niepożądane mogą być możliwe lub niemożliwe do uniknięcia”.

Substancja czynna: Czynny składnik lub cząsteczka wchodząca w skład danego leku, która nadaje lekowi właściwości lecznicze albo zapobiega jednej lub kilku szczególnym chorobom.

System zarządzania ryzykiem: Zestaw czynności i działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, który został zaprojektowany w celu identyfikacji, charakterystyki, zapobiegania lub minimalizacji ryzyka związanego z lekiem, włączając w to ocenę profilu korzyści: ryzyko dla danego leku.

Szczepionka: Preparat biologiczny używany w celu wywołania lub poprawy odporności na konkretną chorobę. Oprócz szczepionek profilaktycznych istnieją także szczepionki terapeutyczne.

Terapia genowa: Terapia genowa jest eksperymentalną techniką leczenia chorób poprzez dokonanie zmian w materiale genetycznym pacjenta. Najczęściej terapia genowa polega na wprowadzeniu prawidłowej kopii uszkodzonego genu do komórek pacjenta (Talking Glossary of Genetic Terms Narodowego Instytutu Badań nad Genomem Człowieka).

Terapia komórkowa: Wlew lub przeszczep całych komórek wykonywany w celu leczenia dziedzicznej lub nabytej choroby (Amerykańskie Towarzystwo Terapii Genowej i Komórkowej – ang. American Society of Gene and Cell Therapy).

Układ immunologiczny: Zbiór mechanizmów (także zbiór substancji biologicznych i procesów) organizmu, który pełni funkcję ochronną przed chorobami, identyfikując i zabijając patogeny (np. wirusy lub bakterie) oraz komórki nowotworowe.

Wskazanie: Schorzenie, zaburzenie lub choroba.

Zamiana: Decyzja o wymianie jednego leku na inny o tym samym zakresie terapeutycznym u leczonego pacjenta, podejmowana przez lekarza prowadzącego.

Zamiennictwo: Praktyka zamiany jednego leku na inny równoważny lub zastępczy lek na poziomie apteki bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Zastępowalność: 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.

Zdarzenie niepożądane/skutek uboczny: Wszelkie niezamierzone lub niekorzystne zdarzenie następujące wskutek przyjęcia danego leku. WHO definiuje zdarzenie niepożądane w następujący sposób: „Uszczerbek na zdrowiu związany z postępowaniem lekarskim, w odróżnieniu od powikłań chorobowych. Postępowanie lekarskie obejmuje wszelkie aspekty opieki, w tym diagnozę i leczenie, wadliwą diagnozę lub leczenie oraz systemy i wyposażenie używane w celu sprawowania opieki. Zdarzenia niepożądane mogą być możliwe lub niemożliwe do uniknięcia”.

Co musisz wiedzieć o biopodobnych produktach leczniczych

Proces zwiększania odpowiedzialności sektora farmaceutycznego

Dostęp do leków w Europie

Informacja na temat uzgodnionego stanowiska