

Hanna Szoka¹, Piotr Szoka²

¹Apteka Szpitalna, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

²Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zakres odpowiedzialności farmaceuty w terapii przy użyciu leków biopodobnych — uregulowania prawne EMA

The responsibilities of a pharmacist in the therapy with biosimilars — EMA regulations

ABSTRACT

Biological drugs are proteins, polypeptides, glycoproteins with varied spatial structure. The manufacturing process of biological drugs is complex and difficult to reproduce. Currently available analytical methods do not allow for their full and thorough physicochemical analysis. Thus the registration

documents of biosimilars should be complemented by the information about the safety of pharmacotherapy. Changes in the regulations of registration, refunds and substitution of biosimilar medicines are also necessary.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 4, 268–271

Key words: safety of pharmacotherapy, biosimilars, pharmacist's responsibility

▶▶ Według EMA
pojęcie leku
odtwórczego nie
może być stosowane
w odniesieniu
do leków
biologicznych ◀◀

Leki biologiczne są ogromnym krokiem w rozwoju medycyny, rewolucjonizującym współczesne leczenie i otwierającym nowe perspektywy. Są to aktywne substancje lecznicze uzyskiwane z żywych organizmów metodą rekombinacji DNA. Leki biologiczne to białka, polipeptydy, glikoproteiny różniące się między sobą strukturą przestrzenną: proste to hormony wzrostu, insuliny, a cząsteczki większe i złożone to przeciwciała monoklonalne i wektory genowe. Do leków biologicznych zalicza się również stosowane w lecznictwie komórki macierzyste. Obecnie dostępne metody analityczne nie pozwalają na pełną, dokładną analizę fizykochemiczną leków biologicznych i jednoznaczne określenie ich właściwości farmakologicznych, a w związku z tym różnice w strukturze chemicznej mogą znajdować odzwierciedlenie w czystości i aktywności biolo-

gicznej, a tym samym w bezpieczeństwie produktu [1].

Według Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) pojęcie leku odtwórczego nie może być stosowane w odniesieniu do leków biologicznych. W Stanach Zjednoczonych dla określenia leków biopodobnych stosuje się określenie *follow-on-biologics* (bionastępcze). Leki bionastępcze mają podobny mechanizm działania jak leki innowacyjne, ale są innymi substancjami. Wytworzenie leku biologicznego to złożony cykl produkcyjny, trudny do odtworzenia. Zmiany ekspresji białek, pożywki, metoda oczyszczania mają wpływ na efekt końcowy. Są one produkowane na żywych systemach bakteryjnych, wirusowych, roślinnych, zwierzęcych i ludzkich, charakteryzujących się naturalną zmiennością. Ten sam produkt może wykazywać różnice.

Adres do korespondencji:
mgr farm. Hanna Szoka
Apteka Szpitalna
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
w Białymstoku

Technologia wytwarzania tych leków opiera się na tym, że ludzki gen na daną cytokinę zostaje wszczepiony na genomie komórki innego organizmu. Sekwencja genu i metoda wszczepiania genu nie zawsze są identyczne. System ekspresyjny, którym mogą być np. bakteria *E. coli*, komórki drożdży, komórki owada czy ssaka zmodyfikowane genetycznie, jest hodowany. W czasie hodowli systemy ekspresyjne również mogą podlegać mutacjom i utrzymanie ich stabilności genetycznej jest niemożliwe. Niestabilność białek, stosowanie różnych dodatków stabilizacyjnych, które często są chronione patentami, jak też immunogenność produktów białkowych to zakres problemów, które dotyczą wytwarzania leków biologicznych [2, 3].

W Polsce na określenie tej grupy obowiązuje termin „leki biopodobne”, który kojarzy się z produktem tańszym, mniej wartościowym. Do czasu wyjaśnienia tych pojęć określenie to było źródłem nieporozumień na rynku leków. Nie należy porównywać leków biologicznych i leków biopodobnych. Jedyne podobieństwo stanowi fakt, że leki biopodobne i leki odtwórcze są produkowane po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. Według EMA pojęcie leku generycznego nie może być używane w odniesieniu do leków biologicznych [4, 5].

Od 2005 roku rejestracja leków biologicznych innowacyjnych i biopodobnych jest procedurą scentralizowaną, prowadzoną przez EMA przy udziale ekspertów z krajów członkowskich. Rejestracja leku w trakcie scentralizowanej procedury jest ważna we wszystkich krajach UE i dla każdego leku automatycznie otwiera duży rynek europejski. Procedura rejestracji centralnej leków biologicznych jest regulowana przez wytyczne w zakresie badań farmakopealnych i przepisy określające specyficzne wymogi dla poszczególnych rodzajów leków. Obecnie możliwe są dwie drogi wyboru procedury rejestracyjnej.

Pierwsza możliwość to przedstawienie dokumentacji porównawczej z lekiem referencyjnym. Dokumentacja dotyczy analizy chemicznej i biologiczno-farmakologicznej, badań klinicznych, a także badania porównawczego immunogenności u pacjenta. Dopuszczony do obrotu lek biopodobny powinien zawierać wskazania rejestracyjne dla których jest on bezpieczny i skuteczny, jak również badanie kliniczne immunogenności, wykazujące, że nie jest lekiem bardziej immunogennym niż lek innowacyjny.

Druga możliwość to przedstawienie pełnej dokumentacji wymaganej dla leków innowacyjnych. Lek biologiczny biopodobny jest

najbardziej podobny do innowacyjnego w czasie prowadzenia badań przedrejestracyjnych. Metody wytwarzania leków biologicznych nie gwarantują niezmienności. Nawet drobne zmiany technologii mogą być skutkiem nieprzewidywalnych zmian w farmakologii i immunogenności [5, 6].

Aby potwierdzić oświadczenie, że leki biologiczne biopodobne są pozytywnie postrzegane w medycynie, wymagane są badania, a w przypadku ich przewlekłego stosowania — unikanie zmian preparatów.

Dokumentacja rejestracyjna leku biopodobnego powinna być uzupełniona o dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii (*pharmacovigilance*), zatem po wprowadzeniu leku do leczenia należy wzmagać system czujności farmakologicznej. W 2014 roku opublikowano również wytyczne EMA dotyczące leków biopodobnych, z których wynika, że szczególnie nacisk powinno się kłaść właśnie na monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych. Dane przedkliniczne są zazwyczaj niewystarczające do określenia rzadkich działań niepożądanych. Dlatego po wprowadzeniu leków biopodobnych na rynek należy w sposób ciągły nadzorować bezpieczeństwo kliniczne, biorąc pod uwagę również ocenę potencjalnych korzyści i ryzyka. Przed dopuszczeniem leku do obrotu podmiot składający wniosek o rejestrację powinien szczegółowo opisać procedury dotyczące *pharmacovigilance*, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych zagrożeń, także w kontekście immunogenności. W przypadku stwierdzenia wystąpienia dotychczas nieodnotowanych działań niepożądanych konieczna jest pełna identyfikacja biologicznego produktu leczniczego (nazwa, seria, producent), co umożliwi wyeliminowanie ewentualnych błędów na etapie produkcji leku, a tym samym pozwoli uniknąć podobnych sytuacji w przyszłości [7].

Rejestracja nieprzewidzianych skutków ubocznych powodowanych przez leki biologiczne jest obowiązkowa. Problem immunogenności leków biopodobnych to ważna kwestia, której wykrycie może trwać wiele lat od momentu wprowadzenia leku do leczenia. Taki przypadek odnotowano po usunięciu albuminy z erytropoetyny α i zastąpieniu jej tenzydem. Po tej niewielkiej zmianie wystąpiły w Europie przypadki czerwono krwinkowej aplazji szpiku u pacjentów leczonych erytropoetyną α . Aplazja była następstwem wytwarzania przeciwciał neutralizujących erytropoetynę, nawet w reakcji krzyżowej ze wszystkimi

▶▶ Metody wytwarzania leków biologicznych nie gwarantują niezmienności ◀◀

▶▶ Dokumentacja rejestracyjna leku biopodobnego powinna być uzupełniona o dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii (*pharmacovigilance*) ◀◀

▶▶ Od 2005 roku rejestracja leków biologicznych innowacyjnych i biopodobnych jest procedurą scentralizowaną ◀◀

▶▶ Rejestracja nieprzewidzianych skutków ubocznych powodowanych przez leki biologiczne jest obowiązkowa ◀◀

▶▶Zamiana produktów oryginalnych na biopodobne to pozorne ryzyko◀◀

dostępny erytropoetynami. Przykład ten ujawnia, jak trudne jest przewidzenie wszystkich działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leków biologicznych [4, 8, 9].

Zamiana produktów oryginalnych na biopodobne to pozorne ryzyko. Obecnie, zgodnie z prawem, tylko w dwóch krajach (Francja i Hiszpania) leków biologicznych nie można stosować zamiennie, a w Słowacji obowiązuje lista leków, których automatyczna substytucja jest zabroniona. Polskie prawo nie zakazuje automatycznej zamiany leków biopodobnych [6].

Prawo farmaceutyczne kieruje się zasadą, że odpowiedzialność ponosi wytwórca i podmiot odpowiedzialny, pomimo dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu według bardzo rygorystycznej procedury rejestracyjnej. Poziom bezpieczeństwa leku określa charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), a wytwórca ponosi odpowiedzialność w sytuacji, gdy lek był stosowany zgodnie ze wskazaniami, a wystąpiły działania niepożądane nieumieszczone w ChPL. Automatyczna zamiana leków biopodobnych może stanowić problem w określeniu odpowiedzialności producenta, zwłaszcza gdy w szpitalu dany lek został wybrany w trybie procedury przetargowej, a pacjent był w trakcie wieloletniej terapii innym preparatem. Jeżeli w szpitalu pacjent otrzyma zamiennik leku biologicznego, wybrany w drodze przetargu nieograniczonego, i zostanie on zastosowany niezgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej bądź wystąpią nieprzewidziane działania niepożądane, szpital może zostać pociągnięty do odpowiedzialności za zdarzenie medyczne [6].

Lekarz nie ponosi odpowiedzialności, jeżeli zastosował lek zgodnie z ChPL. Jednak wypisując na receptce nazwę międzynarodową leku biologicznego/biopodobnego, bez podania nazwy handlowej konkretnego pre-

paratu, lekarz godzi się na zmianę jego decyzji terapeutycznej. Według obecnie obowiązujących przepisów dotyczących refundacji produktów leczniczych farmaceuta ma obowiązek poinformować pacjenta o możliwości nabycia leku tańszego niż lek przepisany na receptę (leku o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej i o tym samym wskazaniu terapeutycznym). Według Ministerstwa Zdrowia dopuszczalne jest dowolne zamiennictwo w zakresie leków biotechnologicznych. W tej sytuacji odpowiedzialność farmaceuty jest ograniczona, jednak dokonując zamiany leków biopodobnych, należy mieć świadomość pewnych różnic między nimi oraz wziąć pod uwagę fakt, że decyzja o zamianie leku jest też zmianą decyzji terapeutycznej lekarza. W świetle prawa jest to dozwolone, jednak konieczna jest analiza potencjalnych korzyści finansowych dla pacjenta oraz ewentualnego ryzyka wystąpienia różnic terapeutycznych wynikających z zamiany produktu leczniczego. Bezpiecznym rozwiązaniem tego problemu są zmiany na etapie rejestracji leków biopodobnych i biologicznych, monitorowanie bezpieczeństwa tych leków bądź ewentualna zmiana przepisów dotycząca refundacji i substytucji zarówno w szpitalach, jak i aptekach.

Obecnie scentralizowana procedura rejestracji leków biologicznych i biopodobnych nie rozwiązuje wszystkich problemów związanych ze stosowaniem tych leków. Zalecenia EMA muszą być uzupełnione o rozwiązania prawne dotyczące substytucji leków biologicznych w szpitalach i aptekach. W oczekiwaniu na rozwiązania ustawowe możemy jedynie wierzyć, że świadome decyzje lekarzy i farmaceutów w terapii leków biopodobnych są poparte wiedzą i doświadczeniem.

▶▶Obecnie scentralizowana procedura rejestracji leków biologicznych i biopodobnych nie rozwiązuje wszystkich problemów związanych ze stosowaniem tych leków◀◀

STRESZCZENIE

Leki biologiczne to białka, polipeptydy i glikoproteiny różniące się między sobą strukturą przestrzenną. Wytworzenie leków biologicznych stanowi złożony cykl produkcyjny, trudny do odtworzenia, a obecnie dostępne metody analityczne nie pozwalają na ich pełną i dokładną analizę fizykochemiczną. Dlate-

go dokumentacja rejestracyjna leku biopodobnego powinna być uzupełniona o dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii. Konieczne są również zmiany przepisów dotyczących rejestracji, refundacji oraz substytucji leków biopodobnych.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 4, 268–271

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo farmakoterapii, leki biopodobne, odpowiedzialność farmaceuty

1. Declerck P.J. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI Journal* 2012; 1: 13–16.
2. U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. February 2012; <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-complianceregulatoryinformation/guidances/ucm444661.pdf>.
3. U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference protein product. February 2012; <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance-regulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf>.
4. Jędrzejczak W. Leki biopodobne w hematologii. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40, 563–568.
5. Grieb P. Kompendium na temat leków biopodobnych. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 193–197.
6. Baker & McKenzie. Raport regulacyjny dotyczący leków biologicznych i biopodobnych; http://www.dzp.pl/files/Publikacje/Raport_Leki_Biologiczne.pdf.
7. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf.
8. Weise M., Bielsky M.C., De Smet K. i wsp. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111–5117.
9. Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E. i wsp. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191–3196.