

**Josep Tabernero¹, Malvika Vyas², Rosa Giuliani³, Dirk Arnold⁴, Fatima Cardoso⁵,
 Paolo G. Casali⁶, Andres Cervantes⁷, Alexander M.M. Eggermont⁸, Alexandru Eniu⁹,
 Jacek Jassem¹⁰, George Pentheroudakis¹¹, Solange Peters¹², Stefan Rauh¹³,
 Christoph C. Zielinski¹⁴, Rolf A. Stahel¹⁵, Emile Voest¹⁶, Jean-Yves Douillard²,
 Keith McGregor², Fortunato Ciardiello¹⁷**

¹Vall d'Hebron University Hospital and Institute of Oncology (VHIO), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Hiszpania

²European Society for Medical Oncology, Lugano, Szwajcaria

³Medical Oncology, San Camillo-Forlanini Hospital, Rzym, Włochy

⁴Cancer Center, CUF Hospitals, Lizbona, Portugalia

⁵Breast Unit, Champalimaud Clinical Center, Lizbona, Portugalia

⁶Fondazione IRCCS National Cancer Institute, Mediolan, Włochy

⁷Hematology-Medical Oncology Department, Clinic Hospital, Walencja, Hiszpania

⁸Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, Francja

⁹Department of Breast Tumors, Cancer Institute „Ion Chiricuta”, Kluż-Napoka, Rumunia

¹⁰Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

¹¹University of Ioannina, Ioannina, Grecja

¹²Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lozanna, Szwajcaria

¹³Department of Hemato-oncology, Hospital Center Emile Mayrisch, Esch-sur-Alzette, Luksemburg

¹⁴Department of Medicine I, Clinical Division of Oncology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria

¹⁵Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Holandia

¹⁶University Hospital Zürich, Zürich, Szwajcaria

¹⁷Second University of Naples, Neapol, Włochy

Produkty biopodobne: stanowisko Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), ze szczególnym odniesieniem do lekarzy onkologów

Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers

Przedrukowano za zgodą z: ESMO Open 2016; 1: e000142. doi: 10.1136/esmooopen-2016-000142

Adres do korespondencji:

Josep Tabernero
 Vall d'Hebron University Hospital and
 Institute of Oncology (VHIO)
 Universitat Autònoma de Barcelona,
 Barcelona, Hiszpania
 e-mail: jtabernero@vhio.net

STRESZCZENIE

Produkty biopodobne stanowią niezbędną i aktualną opcję dla lekarzy, pacjentów i systemów opieki zdrowotnej. Jeśli zostaną należycie opracowane klinicznie, wyprodukowane zgodnie ze stosownymi standardami i odpowiednio wykorzystane, mogą pozytywnie wpłynąć na finansową stabilność systemów opieki zdrowotnej. Uwagi dotyczące wprowadzania produktów biopodobnych do zastosowania klinicznego koncentrują się na wymaganych informacjach dotyczących wszystkich wymienionych powyżej procedur. Niniejsza praca przedstawia opis zagadnień związanych z produktami biopodobnymi, które są istotne w dziedzinie onkologii, zwłaszcza dla lekarzy. Bardziej szczegółowo omówione zostaną aspekty związane z definicją, formami produktów biopodobnych, etykietowaniem, ekstrapolacją, zastępowalnością, zamianą, automatyczną substytucją, klinicznymi standardami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności, a także odpowiedzialnością wśród lekarzy i farmaceutów. Omówiony zostanie też potencjalny wpływ produktów biopodobnych na obciążenie finansowe w opiece zdrowotnej oraz ich obecna sytuacja i przyszłe perspektywy w Europie i pozostałej części świata.

Tłumaczenie:

dr n. med. Hanna Kosela-Paterczyk

Copyright © 2017, Published
by the BMJ Publishing Group Limited.

Wydanie polskie:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

ISSN 2450–1646

ABSTRACT

Biosimilars present a necessary and timely opportunity for physicians, patients and healthcare systems. If suitably developed clinically, manufactured to the correct standards and used appropriately, they can positively impact on the financial sustainability of healthcare systems. A critical consideration regarding the introduction of biosimilars into the clinic centres on the required information concerning all the respective procedures. This position paper aims to describe the issues revolving around biosimilars that are relevant to the field of oncology, especially the prescribers. More specifically, we discuss aspects related to definition, forms of biosimilars, labelling, extrapolation, interchangeability, switching, automatic substitution, clinical standards on safety and efficacy, responsibilities among prescribers and pharmacists, potential impact on financial burden in healthcare and the current scenario and future prospects of biosimilars in Europe and the rest of the world.

Wprowadzenie

Biologiczne produkty lecznicze stanowią integralną część skutecznego leczenia chorób niezakaźnych i zakaźnych. Odgrywają kluczową rolę w leczeniu stanów zagrażających życiu z zakresu wszystkich obszarów medycyny, w tym onkologii.

Do 2020 roku wartość rynku leków przeciwnowotworowych przekroczy 140 mld euro [1], a decydenci zajmujący się opieką zdrowotną stoją w obliczu poważnych problemów: rozwiązywania kwestii trwałości systemów opieki zdrowotnej i poprawy dostępu do leków dla pacjentów [2]. Biologiczne produkty lecznicze lub te, których substancja czynna jest wytwarzana przez żywy organizm, do 2017 roku będą stanowić 19–20% całkowitego światowego udziału sprzedaży farmaceutycznej, a tym samym są istotną częścią dostępnych leków przeciwnowotworowych [3].

Produkty biopodobne (podobne wersje oryginalnego produktu biologicznego) stanowią niezbędną opcję dla lekarzy, pacjentów i systemów opieki zdrowotnej. Jeśli są prawidłowo opracowane klinicznie, produkowane zgodnie z odpowiednimi standardami i należycie stosowane (gdy zarówno lekarz, jak i pacjent są dobrze poinformowani), mogą pozytywnie wpłynąć na stabilność finansową systemów opieki zdrowotnej na całym świecie.

Unia Europejska (UE) jest pionierem w zatwierdzaniu produktów biopodobnych; do 2016 roku zaakceptowała 23 produkty z tej grupy [4]. Przed wprowadzeniem produktów biopodobnych dla przeciwciał monoklonalnych istniały tylko produkty biopodobne dla związków o małej masie cząsteczkowej. W 2013 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zatwierdziła dwa produkty biopodobne dla infliksymabu, przeciwciała monoklonalnego, dużej i złożonej cząsteczki, która jest często przepisywana pacjentom w kilku obszarach terapeutycznych, w tym onkologii [5]. Większość przeciwciał monoklonalnych straci patent do 2020 roku, więc w dziedzinie onkologii szykuje się wiele zmian. Wprowadzenie produktów biopodobnych, istnienie ich produktów referencyjnych (oryginalne produkty biologiczne) i stworzenie udoskonalonych wersji istnie-

jących produktów biologicznych (*biobetters*) będzie stanowić wyzwanie dla środowiska wszystkich kluczowych zainteresowanych podmiotów: lekarzy przepisujących lek, farmaceutów, pielęgniarek, pacjentów, instytucji opłacających leczenie i producentów.

Aby się upewnić, że chorym przepisuje się możliwie najbezpieczniejsze i najbardziej skuteczne leczenie, wszystkie kluczowe podmioty, w tym lekarze i pacjenci, będą musieli zrozumieć złożoność produktów biopodobnych i podejmować decyzje, które będą w najlepszym interesie chorego.

Niniejsza praca przedstawia opis zagadnień związanych z produktami biopodobnymi, które są istotne w dziedzinie onkologii, zwłaszcza dla lekarzy.

Czym są produkty biopodobne?

Produkty biopodobne to produkty lecznicze zawierające podobną wersję substancji czynnej do ich inicjatora lub produktu referencyjnego (biologicznego), pochodzącego z żywych organizmów. Zaliczają się do nich hormony, małe białka, szczepionki, białka fuzyjne i przeciwciała monoklonalne, które odgrywają szczególną rolę w dziedzinie onkologii [6]. Rejestracja produktów biopodobnych w Europie następuje po przejściu skomplikowanych ścieżek regulacyjnych ustanowionych przez organy takie jak EMA, zgodnie z procedurami spełnionymi przez odpowiednie produkty referencyjne, włącznie z badaniami przedklinicznymi i klinicznymi, jak również rygorystycznymi próbami porównywalności.

Czym produkty biopodobne różnią się od leków generycznych?

Zrozumienie różnicy między produktem biopodobnym a lekiem generycznym jest bardzo ważne. Leki generyczne lub małe cząsteczki są identycznymi kopiami ich produktów referencyjnych i są wytwarzane na drodze syntezy chemicznej.

Gdy producenci chcą uzyskać akceptację leku generycznego, muszą przeprowadzić testy biorównoważności, które potwierdzą, że oba produkty są identyczne. Leki generyczne nie wymagają dodatkowych badań klinicznych, ponieważ nie pochodzą od żywych organizmów, w przeciwieństwie do substancji biologicznych. Odpowiedzialność za przepisywanie leków generycznych spoczywa na lekarzu, farmaceuta natomiast bierze odpowiedzialność za wydawanie leków. Biorąc pod uwagę powszechne stosowanie preparatów generycznych, zachęca się lekarzy, by przepisywali leki, używając międzynarodowych nazw niezastrzeżonych (INN, *international non-proprietary names*), nie zaś nazw komercyjnych.

W przypadku produktów biopodobnych, ze względu na skomplikowany proces odtworczy, odbywający się w żywych organizmach, należy przestrzegać ścisłych kryteriów dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Kryteria te obejmują dostarczanie danych z badań przedklinicznych i klinicznych, między innymi w celu zbadania stopnia podobieństwa do produktu oryginalnego, a tym samym bezpieczeństwa i skuteczności produktu końcowego. Co ważne, ze względu na złożoność tego procesu poszczególne partie konkretnego przeciwciała monoklonalnego można by nawet uznać za biopodobne wersje przeciwciał, biorąc pod uwagę, że nie powstają one wyłącznie w procesie chemicznym, ale są wytwarzane z żywych komórek.

Zatem generyki małych cząsteczek i produkty biopodobne ogromnie się różnią, ponieważ wymagania stawiane tym ostatnim są podobne do tych, które musiały spełnić ich pierwotne substancje biologiczne (m.in. badania kliniczne i rygorystyczne badania porównawcze).

Inne formy produktów biopodobnych

Wygaśnięcie patentów na oryginalne produkty biologiczne doprowadziło do powstania wielu klas leków biologicznych oprócz produktów biopodobnych.

Nieporównywalne substancje biologiczne to produkty biopodobne, które nie spełniają wymogów podobieństwa do oryginalnego produktu leczniczego, ponieważ nie zostały sprawdzone pod względem rygorystycznych wymagań, w tym między innymi nie poddano ich badaniom porównawczym, jak zostało to określone przez odpowiednie organy, takie jak EMA, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) lub amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

Biobetters są produktami lepszymi niż substancje początkowe dzięki ulepszonemu sposobowi stosowania, większej stabilności, jak również innym korzystniejszym wskaźnikom. W konsekwencji są to udoskonalone wersje produktu początkowego i mogą na przykład zwiększać

przestrzeżenie przez pacjenta zasad terapii. Nie są ani produktami początkowymi, ani ich produktami biopodobnymi, ale stanowią nową kategorię produktów.

W różnych regionach produkty biopodobne są również określane jako środki farmaceutyczne następujące po oryginalnych produktach biologicznych i produkty bioporównywalne.

Etykietowanie produktów biopodobnych

Etykietowanie odnosi się do informacji zawartych na opakowaniu produktu. Temat etykietowania jest ważny w przypadku produktów biopodobnych, ponieważ zarówno EMA, jak i FDA przyjmują takie samo podejście dotyczące produktów generycznych, zgodnie z drogą biorównoważności [7, 8]. Oznacza to, że informacje znajdujące się na etykiecie produktów biopodobnych powinny stanowić kopię danych z zatwierdzonej etykiety produktu referencyjnego. W teorii to uzasadnienie jest prawidłowe. Ponieważ jednak produkty biopodobne nie są identycznymi kopiami, ale najlepszymi możliwymi wersjami swoich produktów referencyjnych, ich etykietowanie ma kluczowe znaczenie ze względu na fakt, że dostarcza ono zarówno lekarzowi, jak i pacjentowi niezbędnych informacji o produkcie i skutkach jego działania.

Mówiąc dokładniej, w przypadku produktów biopodobnych dla przeciwciał monoklonalnych na etykiecie muszą zostać zawarte informacje z badań klinicznych, w tym szczegółowe plany nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ma to istotne znaczenie w dziedzinie onkologii, ponieważ lekarze powinni być odpowiednio poinformowani o (1) populacji pacjentów, w której badano substancję (tj. populacji wrażliwej), oraz (2) wrażliwości punktów końcowych wykorzystanych w badaniu w celu wykazania skuteczności produktu biopodobnego dla konkretnego wskazania.

Kluczowa jest również prawidłowa nazwa produktu referencyjnego dla produktu biopodobnego. Ponieważ produkt biopodobny nie jest identyczną kopią swojego produktu referencyjnego, etykieta musi odzwierciedlać nazwę handlową zamiast INN w celu prawidłowego śledzenia produktów biopodobnych i powiązanych z nimi zdarzeń niepożądanych. W przeciwieństwie do generyków, dla których stosuje się nazwę INN, złożoność produktu biopodobnego, w tym monitorowanie powiązanych zdarzeń niepożądanych, oznacza, że etykieta musi zawierać nazwę handlową produktu, zgodnie z zaleceniami EMA, FDA i WHO [9–11].

Zatem etykieta lub streszczenie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) powinny w przejrzysty sposób prezentować informacje dotyczące produktu i odnosić się do odpowiednich sekcji Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR, *European Public Assessment Report*), które są ważnymi

danymi dla lekarza. Ponieważ produkt biopodobny nie jest identycznym biologicznym klonem produktu referencyjnego, należy również odpowiednio szczegółowo określić dane dotyczące ekstrapolacji, zastępowalności, zamiany i automatycznej substytucji, immunogenności oraz identyfikowalności.

Jeśli uwzględnimy złożoność produktów biopodobnych, stosowne informacje mają kluczowe znaczenie dla edukowania lekarza i pacjenta na temat produktu, który ma zostać podany.

Ekstrapolacja

Dla lekarzy ekstrapolacja jest niezwykle ważnym składnikiem koncepcji produktów biopodobnych. Europejska Agencja Leków definiuje ekstrapolację jako „rozszerzanie informacji i wniosków dostępnych w ramach badań jednej lub kilku podgrup populacji pacjentów (populacji źródłowej) [...] w celu wnioskowania o innej podgrupie populacji (populacji docelowej) lub sytuacji bądź produkcie, co zmniejsza potrzebę generowania dodatkowych informacji [...], po to by wyciągnąć wnioski dotyczące populacji docelowej [...]” [12].

Ponieważ leki biopodobne są skomplikowanymi produktami, które poddaje się nowym badaniom klinicznym zgodnie z badaniami ich produktów referencyjnych, ekstrapolacja wskazań powinna być dozwolona, jeśli zostanie zweryfikowana naukowo. Jeśli produkt biopodobny ma być prawidłowo ekstrapolowany do wszystkich wskazań jego produktu referencyjnego, powinno się gromadzić dane analityczne, przedkliniczne, z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki i dane kliniczne wraz z immunogennością.

Tak więc ekstrapolacja wszystkich wskazań klinicznych może być akceptowana w UE [13] i na świecie, jeśli istnieją wystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności produktów biopodobnych i wszelkie różnice w danych są odpowiednio uzasadnione [10].

Zastępowalność, zamiana i automatyczna substytucja

Zastępowalność, zamiana i automatyczna substytucja są ważnymi tematami w onkologii. W dziedzinie leków generycznych to zestawienie nie stanowi poważnego zagrożenia, ponieważ produkty te są identycznymi kopiami ich związków referencyjnych. Zamiana produktu w trakcie leczenia chorego z leku oryginalnego na generyczny jest powszechną praktyką i w związku z tą zamianą nie oczekuje się innego profilu zdarzeń niepożądanych.

W przypadku produktów biopodobnych ważne jest, aby lekarz wiedział, czy i kiedy produkt jest włączany (zamiana produktu referencyjnego na produkt biopodobny, produktu biopodobnego na produkt referencyjny lub produktu biopodobnego na produkt biopodobny). Decyzja

o zamianie lub zmianie leku powinna być podjęta przez lekarza, który zrozumie dany produkt (za pośrednictwem danych na jego temat, pochodzących z ChPL i EPAR), a następnie poinformuje pacjenta (opierając się na całej rzeczowej wiedzy) i przez cały czas będzie go ściśle monitorował, we współpracy z zespołem pielęgniarskim. Ma to kluczowe znaczenie, ponieważ umożliwia lekarzowi i jego współpracownikom śledzenie wszelkich zdarzeń niepożądanych związanych z danym produktem. Biorąc pod uwagę złożoność produktów biopodobnych, zamiana na dowolny z wyżej wymienionych scenariuszy może powodować różne skutki, ponieważ każdy lek biologiczny jest unikalny. W teorii, chociaż jest to mało prawdopodobne, mogą one wywoływać one pewne reakcje immunologiczne, a skuteczność danego leku u chorego może się zmienić, jeśli produkt zostanie zamieniony w trakcie leczenia, ze względu na różnice w stosunku do produktu referencyjnego (immunogenność) [14].

W UE zastępowalność leków wiąże się z ich zamiennością, co stanowi kompetencję państw członkowskich [15]. Kraje członkowskie powinny jednak rozważyć zasadę ostrożności w trakcie przeprowadzania przetargów na leki dla szpitali, jak również potencjalne zagrożenia związane z zastąpieniem referencyjnego produktu biologicznego produktem biopodobnym. Dziewięć z 28 państw członkowskich całkowicie zabrania stosowania przez farmaceutów automatycznej substytucji produktów referencyjnych produktami biopodobnymi [16, 17]. Sześć na 28 państw członkowskich ogranicza wymianę w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów, a w szczególności po to, by uniknąć nieprzewidzianych odpowiedzi immunologicznych [16, 17]. W odniesieniu do tej kwestii nie ma jednoznacznego porozumienia pomiędzy krajami członkowskimi, co oznacza, że mogą one podjąć decyzję o wprowadzeniu w życie polityki związanej z automatyczną substytucją lub nie [18]. Europejska Agencja Leków nie podkreśliła żadnych zaleceń dotyczących zastępowalności [19].

W związku z tym w dziedzinie produktów biopodobnych należy unikać automatycznej substytucji, która może być praktyką w przypadku leków generycznych. Zastępowalność i zamiana powinny być dozwolone tylko w przypadkach, gdy: (1) lekarz ma dostateczną wiedzę na temat produktów; (2) pacjent jest w pełni poinformowany przez lekarza i (3) pielęgniarka ściśle monitoruje zmiany oraz śledzi zdarzenia niepożądane.

Standardy kliniczne: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biopodobnych

Dyrektywa 2003/63/WE, określająca wspólnotowy kodeks odnoszący się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, stanowi, że procedura oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu

biopodobnego powinna obejmować dane dotyczące równoważności biologicznej i biodostępności, jak również ustalenia farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne [20]. Dołączenie danych farmaceutycznych, chemicznych i biologicznych różnicuje wymagania dotyczące leków biopodobnych od produktów „zasadniczo podobnych” lub produktów generycznych oraz poprawia bezpieczeństwo i skuteczność produktów biopodobnych lub „podobnych biologicznych produktów leczniczych”.

Zgodnie z tymi wymaganiami EMA dostarcza wytyczne dla producenta, w zakresie m.in.: stopniowego podejścia do projektowania badań nieklinicznych; stosowania markerów farmakodynamicznych; projektu badania, doboru odpowiedniej populacji pacjentów oraz wyboru zastępczych i klinicznych punktów końcowych w badaniach skuteczności; bezpieczeństwa klinicznego (w tym badania immunogenności), planu zarządzania ryzykiem i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii; ekstrapolacji bezpieczeństwa i skuteczności [21].

Biorąc pod uwagę złożoność produktów biopodobnych, kluczowe znaczenie ma zapewnienie ich bezpieczeństwa i skuteczności. Wytyczne EMA zawierają obszerną dokumentację wymaganą dla produktów biopodobnych, w tym dane dotyczące immunogenności. Badania kliniczne są wymagane dla produktów biopodobnych w celu zagwarantowania prawidłowego przebiegu procesu produkcyjnego i zapewnienia, że nie różni się on od zastosowanego w przypadku produktu referencyjnego. Ponadto zawarte w dokumentacji wytyczne EMA dotyczące badań porównywalności mają istotne znaczenie dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności biopodobnych produktów leczniczych [22].

Aby właściwie rejestrować skuteczność kliniczną i reakcje immunogenne, produkt biopodobny należy badać w najbardziej wrażliwych populacjach, a dane z tych analiz muszą być jasno przedstawiane. Umocni to jego bezpieczeństwo i skuteczność, a tym samym przyczyni się do zbudowania zaufania zarówno do lekarza, jak i pacjenta.

Gdy produkt biopodobny znajdzie się na rynku, również wymagane jest stałe monitorowanie w celu zapewnienia jego bezpieczeństwa i skuteczności. Biorąc pod uwagę, że niektóre działania niepożądane można ocenić tylko po dłuższym kontakcie z produktem biopodobnym i/lub na podstawie dużej liczby pacjentów leczonych określonym lekiem, niezbędne są dodatkowe badania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i badania fazy IV.

Odpowiedzialność lekarzy i farmaceutów

Tradycyjnie, farmaceuta jest profesjonalistą, który jest uprawniony do przygotowania i dozowania produktów leczniczych, podczas gdy lekarz przepisujący lek jest profesjonalistą, który może wybrać produkt leczniczy

dopasowany do specyfiki danego pacjenta. Zarówno lekarz, jak i farmaceuta odgrywają kluczową rolę w leczeniu i opiece nad pacjentami we współpracy z innymi kluczowymi specjalistami i dostawcami opieki zdrowotnej.

Biorąc pod uwagę, że farmaceuci przygotowują produkty lecznicze, mogą zamienić produkt oryginalny na podobny, jeśli jest to dozwolone. W przypadku produktów generycznych farmaceuci mogą je automatycznie zamieniać między sobą, ponieważ są identyczne.

Ponieważ produkty biopodobne są złożone i niepowtarzalne, farmaceuci nie powinni mieć prawa do automatycznej zamiany na produkt biopodobny bez wiedzy i zgody zarówno lekarza przepisującego, jak i pacjenta.

Lekarze przepisujący lek powinni wybrać odpowiedni produkt na podstawie wystarczających danych i wiedzy oraz poinformować chorego o zmianach (oryginalnego produktu na produkt biopodobny, produktu biopodobnego na oryginalny, albo jednego produktu biopodobnego na inny). Celem końcowym jest zapewnienie pacjentowi najlepszego, bezpiecznego i skutecznego leczenia.

Wpływ na obciążenie finansowe

Ogółem wydatki na produkty lecznicze do 2020 roku wyniosą 1,3 bln euro [23]; do roku 2020 przewiduje się też wprowadzenie 225 nowych metod leczenia nowotworów złośliwych. Wraz z nadchodzącymi nowatorskimi metodami terapeutycznymi produkty biopodobne są szczególnie atrakcyjne ze względu na obietnicę zmniejszenia dużych obciążeń finansowych systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. Oczekuje się, że do 2020 roku wprowadzanie produktów biopodobnych będzie związane z oszczędnościami w wysokości 50–100 mld euro [24]. Należy jednak monitorować jego wpływ na budżet.

Przewiduje się, że obniżki cen związane z wprowadzeniem produktów biopodobnych wyniosą w Europie 20–40%, przy czym niektóre z nich będą większe [24]. Jeśli weźmie się pod uwagę, że obecne oszczędności nie mają znaczącego wpływu na budżet, wprowadzenie większej liczby produktów biopodobnych i zwiększenie częstości ich przepisywania (na podstawie dokonanego wyboru) wpłynie na obciążenie finansowe systemu opieki zdrowotnej.

Tak więc potencjalne oszczędności będą miały bezpośredni związek z (1) wykorzystaniem produktów biopodobnych; (2) negocjacjami między państwami członkowskimi a producentami; (3) zwiększeniem pewności co do ich przepisania przez lekarza i przyjęcia przez pacjenta.

Obecna sytuacja w UE, Europie i ROW

Organ wykonawczy Unii Europejskiej, Komisja Europejska wraz z jej zdecentralizowanymi jednostka-

mi, oraz EMA pracują nad produktami biopodobnymi już od 15 lat. Od 2006 roku 23 produkty biopodobne otrzymały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE [4]. Ponieważ leki biopodobne stanowią szybko rozwijającą się dziedzinę, EMA opracowała obszerny zbiór wytycznych [25], które chociaż nie są wiążące ani obligatoryjne, mają na celu kierowanie przebiegiem działań i stanowienie wsparcia przy rosnącej liczbie zastosowań produktów biopodobnych [26]. Obecnie ze względu na bezpieczeństwo nie wycofano z rynku żadnego produktu biopodobnego. Jednak jeden biopodobny produkt leczniczy został odrzucony na podstawie różnic między nim a jego produktem referencyjnym (takich jak zanieczyszczenia), a także problemów związanych ze stabilnością [27].

W regionie Azji i Pacyfiku wprowadza się aktualnie ponad 300 [28] produktów biopodobnych (w tym przeciwciała monoklonalne), w porównaniu z 50 [24] w Stanach Zjednoczonych i UE. Kraje Azji i Pacyfiku powoli i stopniowo przygotowują się do produkcji i stosowania produktów biopodobnych przy utracie patentów, niższych okresach wyłączności biologicznych markowych produktów i ich wysokich kosztach. Kraje takie jak Australia, Malezja, Korea Południowa, Japonia, Chiny i Indie mają już surowe normy regulacyjne dotyczące produktów biopodobnych, w tym wytyczne [28]. Światowa Organizacja Zdrowia ze swoimi zaleceniami pomaga również krajom wschodzącym, także afrykańskim, przygotowując dla nich wytyczne na temat produktów biopodobnych.

Ogólnie można stwierdzić, że najbliższe 5 lat będzie ważnym okresem dla produktów biopodobnych, dla ich zastosowania i ich wpływu na systemy opieki zdrowotnej.

Wnioski

Przy uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, szybko rosnącego asortymentu produktów biologicznych oraz dobrego poinformowania pracowników służby zdrowia i pacjentów produkty biopodobne stanowią jeden ze sposobów osiągnięcia zrównoważonego rozwoju. Lekarze będą podejmować decyzje na podstawie tego, co będzie najlepsze dla ich pacjentów. Dla potwierdzenia słuszności podjętych decyzji kluczowe znaczenie ma dokładne poinformowanie lekarza przepisującego, farmaceuty, pielęgniarki i pacjenta. Zbieranie wystarczających danych, w tym wyników uzyskanych w badaniach klinicznych, ma umożliwić zwiększenie zaufania lekarzy wypisujących receptę, farmaceutów i pacjentów oraz monitorowanie chorych przez zespoły ekspertów w dziedzinie biopodobnych produktów leczniczych.

Producenci produktów biopodobnych muszą również przestrzegać surowych przepisów i wytycznych określonych przez WHO, EMA i FDA. Produkty lecznicze,

które nie są zgodne z odpowiednimi procedurami, a mimo to zostają zatwierdzone ze względu na mniej rygorystyczne przepisy obowiązujące w niektórych krajach [29] (na przykład brak prób porównywalności), inaczej znane jako cząsteczki nieporównywalne, leki biomimiczne lub zamierzone kopie produktu referencyjnego, nie powinny być stosowane. W przypadku biopreparatów normy bezpieczeństwa i skuteczności są istotne i powinny być przestrzegane przez wszystkie podmioty produkujące produkt, wszystkie kraje i ich organy regulacyjne zatwierdzające produkt, przez wszystkich lekarzy, którzy go przepisują, i wszystkich farmaceutów, którzy go wydają. Zatwierdzony produkt jest zalecany, aby przynieść korzyści pacjentowi, a jego optymalne bezpieczeństwo i skuteczność odzwierciedlają krytycznie wspólną odpowiedzialność zarówno producentów, jak i organów regulacyjnych.

Konflikt interesów

J.T. pełni funkcję doradcy dla firm: Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Eli Lilly, MSD, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Symphogen, Taiho i Takeda. D.A. w ciągu ostatnich 2 lat uczestniczył w radach doradczych i/lub występował jako mówca na zebraniach, i/lub otrzymywał wsparcie kosztów podróży w celu uczestnictwa w spotkaniach lekarskich od/dla: Roche, Merck Serono, Amgen, Bayer Healthcare, Sanofi-Aventis, Terumo i Sirtex. A.C. działał jako konsultant lub doradca firm: Amgen, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Merck Serono, MSD, Genentech i Roche. J.J. — udział w komitetach doradczych: AstraZeneca, Boehringer, BMS, Celgene, G1 Therapeutics, Merck, Pfizer, Pierre Fabre, Roche; wykłady: AstraZeneca, Roche, Pfizer; udział w konferencjach: Roche, Boehringer.

Piśmiennictwo

1. European Central Bank. <https://www.ecb.europa.eu/stats/exchange/eurofxref/html/eurofxref-graph-usd.en.html> (dostęp: listopad 2016).
2. IMS Institute for Healthcare Informatics. Global oncology trend report: a review of 2015 and outlook to 2020. IMS Institute for Healthcare Informatics, Parsippany 2016.
3. IMS Institute for Healthcare Informatics. The global use of medicines: outlook through 2017. IMS Institute for Healthcare Informatics, Parsippany 2013.
4. European Medicines Agency. European public assessment reports. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?mid=WC0b01ac-058001d124&searchType=name&taxonomyPath=&genericsKeywordSearch=Submit&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&treeNumber=&searchTab=searchByAuthType&pageNo=1 (dostęp: listopad 2016).
5. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144941.pdf (dostęp: grudzień 2016).

6. Lee J.F., Litten J.B., Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 1053–1058.
7. Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Food and Drug Administration, Silver Spring 2015.
8. European Medicines Agency. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. European Medicines Agency, London 2012.
9. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (revision 1). European Medicines Agency, London 2014.
10. World Health Organization. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). World Health Organization, Geneva 2016.
11. United States Food and Drug Administration. Non-proprietary naming of biological products: guidance for industry (Draft Guidance). United States Food and Drug Administration, Silver Spring 2015.
12. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. European Medicines Agency, London 2013.
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology — derived proteins as active substance: clinical and non-clinical issues. European Medicines Agency, London 2014.
14. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. European Medicines Agency, London 2005.
15. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f (dostęp: grudzień 2016).
16. Niederwieser D., Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur. J. Haematol.* 2011; 86: 277–288.
17. Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. <http://www.halmed.hr/en/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/> (dostęp: listopad 2016).
18. Kurki P., Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015; 8: 649–659.
19. European Medicine Agency. Questions and answers on generic medicines. European Medicines Agency, London 2012.
20. European Commission. Commission directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council on the community code relating to medicinal products for human use. European Commission, London 2013.
21. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology — derived proteins as active substance: clinical and non-clinical issues. European Medicines Agency, London 2014.
22. European Medicines Agency. Guideline on similar biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). European Medicines Agency, London 2012.
23. IMS Institute for Health Informatics. Global medicines use in 2020: outlook and implications. IMS Institute for Health Informatics, Parsippany 2015.
24. IMS Institute for Health Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. IMS Institute for Health Informatics, Parsippany 2016.
25. European Medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency, London 2014.
26. European Medicines Agency. Biosimilar medicinal products. European Medicines Agency, London 2011.
27. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000585/human_med_000643.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: listopad 2016).
28. Quintiles IMS. Biosimilars by region: Asia Pacific. <http://www.quintiles.com/microsites/biosimilars-knowledge-connect/biosimilars-by-region/asia-pacific> (dostęp: listopad 2016).
29. Castañeda-Hernández G., Szekanecz Z., Mysler E. i wsp. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 471–477.