

# Stosowanie leków biopodobnych w hematoonkologii – stanowisko Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

## The use of biosimilars in hematooncology – position statement of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine

### Streszczenie

Leki biopodobne odgrywają coraz większą rolę w terapii wielu chorób wraz z wygaśnięciem ochrony patentowej dla kolejnych leków biologicznych. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie terminologii i zasad wprowadzania na rynek leków biopodobnych, zagadnień dotyczących ich etykietowania, ekstrapolacji, wymieniałości i automatycznej substytucji. Opracowanie to przedstawia stanowisko Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczące leków biopodobnych, oparte na wytycznych EMA (European Medicine Agency) i stanowisku ESMO (European Society of Medical Oncology).

### Abstract

Biosimilar drugs play an increasing role in the therapy of many diseases due to the expiry of patent protection for many biologicals. In this manuscript, we describe the issues regarding the definition, approval and use of biosimilars focusing on the ones that are used in hematology. We discuss the aspects of extrapolation, interchangeability, switching and automatic substitution. The statement of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine is based on the of EMA (European Medicines Agency) guidelines and the position paper of the ESMO (European Society of Medical Oncology).

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

### Słowa kluczowe:

leki biologiczne, leki biopodobne, rytuksymab

### Keywords:

biologicals, biosimilars, rituximab

## Wstęp

Postęp, przekładający się na szybko rozwijający się rynek leków, w tym leków onkologicznych i hematoonkologicznych, generuje ogromne nakłady finansowe na systemy opieki zdrowotnej. Według danych amerykańskich, 8 z 10 najdroższych leków dostępnych na rynku to leki onkologiczne [1]. Istotną część nowych leków to leki biologiczne, które są wytwarzane przy pomocy złożonych metod biotechnologii w komórkach żywych organizmów. Identyfikacja genów odpowiedzialnych za syntezę cząsteczek biologicznych kluczowych dla procesów komórkowych, a następnie ich modyfikacja i przeniesienie do innych komórek (np. określonych linii komórkowych) umożliwia produkcję tych cząsteczek na dużą skalę z wykorzystaniem technologii rekombinowanego DNA. Technologia ta jest wykorzystywana również do produkcji cząsteczek, które nie występują w naturze, takich jak przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne [2]. Zastosowanie leków biologicznych zwiększa skuteczność leczenia wielu chorób, lecz również powoduje wzrost kosztów terapii. W tym kontekście leki biopodobne, wykazujące wysokie podobieństwo do zatwierdzonego wcześniej

leku biologicznego (leku referencyjnego), a równocześnie tańsze od oryginalnego odpowiednika, stwarzają szansę na obniżenie kosztów i zapewnienie szerszego dostępu do leczenia. Wraz z wygaśnięciem ochrony patentowej dla kolejnych leków biologicznych, leki biopodobne odgrywają coraz większą rolę w terapii wielu chorób. Oprócz dostępnych wcześniej biopodobnych postaci czynników stymulujących granulopoezę i erytropoezę, rejestrację Europejskiej Agencji Leków (European Medicine Agency – EMA) uzyskały w ostatnim czasie biopodobne heparyny drobnocząteczkowe oraz przeciwciała monoklonalne biopodobne do infliksymabu (anty TNF-alfa, stosowanego w reumatologii) oraz rytuksymabu (anty CD20, stosowanego w leczeniu chłoniaków B-komórkowych) [3]. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie terminologii i zasad wprowadzania na rynek leków biopodobnych, zagadnień dotyczących ich etykietowania, ekstrapolacji, wymieniałości i automatycznej substytucji. Opracowanie to przedstawia stanowisko Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczące leków biopodobnych, oparte na wytycznych EMA i zaleceniach ESMO (European Society of Medical Oncology).

### Article history:

Received: 20.05.2019

Accepted: 01.07.2019

Iwona Hus<sup>1,4,\*</sup>,  
Joanna Drozd-Sokołowska<sup>2</sup>,  
Lidia Gil<sup>3</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>4</sup>,  
Krzysztof Giannopoulos<sup>5</sup>,  
Sebastian Giebel<sup>6</sup>,  
Wojciech Jurczak<sup>7</sup>,  
Tomasz Wróbel<sup>8</sup>,  
Jan Maciej Zaucha<sup>9</sup>,  
Tadeusz Robak<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>5</sup>Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>6</sup>Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

<sup>7</sup>Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>8</sup>Klinika Hematologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>9</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>10</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>11</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

\* Corresponding author: Iwona Hus, Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, tel. 815345468; 815345608, e-mail: iwona.hus@gmail.com

## Definicja

### Leki biopodobne a generyki

Leki biopodobne (*biosimilars*, „*follow-on pharmaceuticals*”, *subsequent entry biologics*, *biocomparables*) są produktami medycznymi zawierającymi substancję czynną podobną, choć nie identyczną z referencyjną substancją oryginalną, wytwarzaną w komórkach żywych organizmów. Dopuszczalne są niewielkie różnice w budowie cząsteczki, które zgodnie z założeniem nie powinny powodować klinicznie istotnych różnic pomiędzy referencyjnym lekiem biologicznym a lekiem biopodobnym. Lekami biopodobnymi mogą być hormony, małe cząsteczki białkowe, szczepionki, białka fuzyjne czy przeciwciała monoklonalne, stosowane powszechnie w leczeniu chorych zarówno na nowotworowe, jak i nienowotworowe choroby krwi.

Leki biopodobne są dopuszczane do obrotu po spełnieniu wymogów odpowiednich instytucji dopuszczających stosowanie leków. W Unii Europejskiej regulacje dotyczące rejestracji leków biopodobnych zostały opracowane przez EMA, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych za dopuszczenie leków biopodobnych odpowiedzialna jest US Food and Drug Administration (FDA). Aby lek biopodobny mógł być dopuszczony do stosowania musi spełnić określone wymagania, w tym przejść fazę badań przedklinicznych i klinicznych wykazujących brak istotnych różnic w zakresie budowy cząsteczki, jej jakości, skuteczności i bezpieczeństwa w stosunku do leku oryginalnego [1, 4]. Do chwili obecnej w krajach Unii Europejskiej zostało zarejestrowano 39 leków biopodobnych, w tym 20 do wskazań hematologicznych (niedokrwistość – 5, neutropenia – 7, przeciwciała anty-CD20 – 6, heparyny drobnocząsteczkowe – 2) [5].

Należy podkreślić, że różne serie leku biologicznego (zarówno oryginalnego, jak i biopodobnego) mogą różnić się pomiędzy sobą, co wynika ze złożoności procesu produkcyjnego zachodzącego w warunkach żywego organizmu [4]. Różnice mogą dotyczyć np. glikozylacji czy niewielkich zmian w strukturze trzeciorzędowej. Ponadto, już po rejestracji leku, wytwarzająca go firma może dokonać zmian w procesie produkcji, wpływających na właściwości cząsteczki, o których są informowane FDA czy EMA, ale już nie lekarze. Dla przykładu odnotowano 50 zmian od zarejestrowania infliksymabu (w tym 3 uznane za istotne) i 23 zmiany (1 istotną) w procesie wytwarzania rytuksymabu. Odpowiednie instytucje regulatorowe wymagają w takich przypadkach przedstawienia danych klinicznych dokumentujących brak wpływu zaistniałych zmian na monitorowane parametry, takie jak skuteczność i bezpieczeństwo leku [1]. Ważne jest zrozumienie, że w przeciwieństwie do leków generycznych, leki biopodobne nie są i nie mogą być identyczne do cząsteczki oryginalnej.

W procesie rejestracyjnym, w przypadku leków generycznych niezbędne jest jedynie wykazanie ich biorównoważności; nie ma konieczności przeprowadzania dodatkowo badań klinicznych. W przypadku leków biopodobnych wymagane jest przeprowadzenie badań przedklinicznych oceniających stopień podobieństwa leku biopodobnego do referencyjnego leku biologicznego pod względem budowy, cech fizykochemicznych, farmakokinetyki, farmakodynamiki, jak i aktywności biologicznej. Należy również przeprowadzić badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków

biopodobnych w porównaniu z lekiem oryginalnym [6]. Przykładem mogą być badania kliniczne III fazy, na podstawie których EMA dopuściła do obrotu dwa przeciwciała monoklonalne biopodobne do rytuksymabu – GR2013 i CT-P10. W badaniu ASSIST-FL, w którym uczestniczyło 629 chorych na chłoniaka grudkowego (FL) leczonych w pierwszej linii według schematu R-CVP, wykazano podobne odsetki odpowiedzi: 87,1% w grupie rytuksymabu biopodobnego (GR2013) i 87,5% w grupie rytuksymabu referencyjnego [7]. Drugie przeciwciało CT-P10 uzyskało rejestrację EMA na podstawie wyników badania, w którym uczestniczyło 140 chorych na FL leczonych w pierwszej linii R-CVP. Pierwszorzędnym punktem końcowym była, podobnie jak w poprzednim badaniu, skuteczność leczenia w odniesieniu do ORR (*overall response rate*), która była zbliżona w przypadku CT-P10 i referencyjnego rytuksymabu (97% i 92,6%) [8]. W obu badaniach nie stwierdzono różnic między przeciwciałami biopodobnymi a przeciwciałem referencyjnym dotyczących farmakokinetyki, immunogenności i częstości działań niepożądanych [7,8].

Istotne znaczenie w przypadku wszystkich leków biologicznych, w tym również biopodobnych, ma przeprowadzenie badań porejestracyjnych ze szczególnym zwróceniem uwagi na potencjalną immunogenność leku i w dalszej kolejności długoterminowe monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii (*pharmacovigilance*), w celu zidentyfikowania działań niepożądanych pojawiających się z opóźnieniem.

### Inne postaci leków biologicznych

Nieporównywalne leki biologiczne (*non-comparable biologics*), inaczej nazywane lekami biomimicznymi lub zamierzonymi kopiami leku referencyjnego, są lekami biopodobnymi, które nie spełniają kryteriów podobieństwa w stosunku do biologicznego leku referencyjnego, ponieważ nie zostały poddane badaniom porównywalności ustalonym przez odpowiednie organizacje, w tym EMA, FDA czy Światową Organizację Zdrowia (WHO). Przykładem mogą być wzorowane na rytuksymabie przeciwciała anty-CD20 wytwarzane przez Biocard i Dr. Reddy's, dopuszczone do stosowania w Rosji i Indiach.

Udoskonalone formy produktów biologicznych (*biobetters*) to leki biopodobne lepsze pod względem drogi podawania, stabilności lub skuteczności w stosunku do leku oryginalnego. Leki te nie mogą być traktowane jako leki biopodobne, a jako nowe leki biologiczne.

### Etykietowanie

Etykietowaniem określamy informację o produkcie medycznym, zamieszczoną na opakowaniu produktu leczniczego. W przypadku leków biopodobnych, zarówno EMA, jak i FDA wymagają, aby stosować regulacje prawne stworzone dla leków generycznych, które przeszły badania biorównoważności. Oznacza to, że informacja medyczna pojawiająca się na leku biopodobnym zgodnie z prawem powinna być kopią informacji pojawiającej się na referencyjnym leku oryginalnym. Ponadto, nazwy międzynarodowe, tzw. INN (*international non proprietary names*) leków biopodobnych są takie same jak preparatu referencyjnego (rekomendacja WHO 2006 r.) [9]. Mając na względzie fakt, że lek biopodobny nie jest identyczną kopią leku oryginalnego, istotne jest, aby w jego opisie uwzględnić

wszelkie informacje dotyczące zarówno właściwości leku, jak i jego skuteczności i bezpieczeństwa. Opis produktu powinien zawierać również szczegółowe informacje na temat planowanego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*pharmacovigilance*). W tym celu, w informacji o produkcie leczniczym powinna być podana nazwa handlowa oryginalnego leku, tak żeby możliwe było monitorowanie bezpieczeństwa terapii i właściwe zidentyfikowanie leku biopodobnego [10-12].

Opis medyczny danego leku biopodobnego (etykieta, charakterystyka produktu leczniczego) powinien zawierać również dane dotyczące ekstrapolacji, wzajemnej zastępowalności (*interchangeability*), zamiany leku oryginalnego na lek biopodobny lub odwrotnie (*switch*), substytucji lekiem biopodobnym, immunogenności leku biopodobnego i jego identyfikowalności.

## Ekstrapolacja

Zgodnie z zaleceniami EMA leki biopodobne nie muszą być poddawane badaniom fazy III we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych dla leku oryginalnego. Kluczową rolę w ich dopuszczeniu do obrotu odgrywa zatem ekstrapolacja wskazań, która zgodnie z definicją oznacza wykorzystanie informacji i wniosków z badań przeprowadzonych na jednej lub kilku grupach pacjentów, tj. na grupie źródłowej do wyciągnięcia wniosków w odniesieniu do innej grupy pacjentów (tzw. grupy docelowej), sytuacji klinicznej (*condition*) lub produktu leczniczego. W konsekwencji ekstrapolacja pozwala na ograniczenie konieczności uzyskiwania nowych danych w odniesieniu do grupy docelowej pozyskiwanych w ramach nowych badań klinicznych [13].

Zarówno WHO, jak i EMA wydały wytyczne dotyczące ekstrapolacji danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leków biopodobnych [6, 11].

## Zastępowalność, zamiana i automatyczna substytucja

Zgodnie z definicją EMA wzajemna zastępowalność (*interchangeability*) oznacza możliwość zamiany jednego preparatu na inny bez utraty skuteczności i może być dokonywana w dwojaki sposób. Po pierwsze, jeden lek może być zastąpiony innym decyzją lekarza prowadzącego i taką sytuację określa się jako zamianę (*switching*). Po drugie, może to być autonomiczna decyzja farmaceuty i wtedy zjawisko to określa się jako automatyczną substytucję [14]. Unia Europejska nie reguluje kwestii zamiany leków biologicznych ani zaleceń odnośnie do preskrypcji, pozostawiając te sprawy w gestii państw członkowskich, które mogą wydawać zalecenia i wytyczne w tym zakresie. W dokumencie Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals [14], opracowanym wspólnie przez EMA i Komisję Europejską w kwietniu 2017 r., zawarto istotne informacje i zalecenia w kontekście zamiany i substytucji leków biologicznych.

Tak jak w przypadku każdego leku, lekarze powinni dokonywać odpowiedzialnych wyborów (*choose carefully*), jeśli chodzi o przepisywane leki, mając na uwadze historię medyczną pacjenta. Rekomendacje dotyczące zamiany zostały wydane w większości państw Unii Europejskiej, m.in. w Wielkiej Brytanii, Francji, Belgii,

Finlandii, Słowenii, Chorwacji, Irlandii, Włoszech, Luksemburgu, Szwecji, Hiszpanii, Holandii Szwajcarii. Najczęściej są one opracowywane przez krajowe urzędy rejestracji leków lub organy odpowiedzialne za politykę zdrowotną.

Zgodnie z definicją FDA wzajemna zastępowalność oznacza, że jeden produkt może być zastąpiony innym bez udziału lekarza zlecającego lek, co odpowiada autonomicznej substytucji w warunkach europejskich [15]. Przed uznaniem wzajemnej zastępowalności FDA wymaga jednak przeprowadzenia badań z wielokrotnymi zamianami leku referencyjnego i leku biopodobnego (co najmniej trzema) i wykazania braku negatywnego wpływu takiej zamiany na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia [16].

## Zasady ogólne wzajemnej zamiany leków biopodobnych i referencyjnych leków biologicznych

Leki biopodobne znajdują zastosowanie w leczeniu chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali ani biologicznego leku oryginalnego ani leku biopodobnego (*primary treatment-naive*), u chorych leczonych w przeszłości, u których minął wystarczająco długi czas (*secondary treatment-naive*), jak i u chorych już leczonych referencyjnym lekiem oryginalnym. Stąd niezwykle ważne jest, aby wzajemna zamienialność tych leków, w tym zastąpienie leku oryginalnego lekiem biopodobnym, leku biopodobnego lekiem oryginalnym lub jednego leku biopodobnego innym lekiem biopodobnym, miała miejsce tylko w sytuacjach, gdy jest zatwierdzona. Substytucja taka nie powinna być dokonywana automatycznie, bez wiedzy lekarza prowadzącego. Warto pamiętać, że tradycyjnie to lekarz odpowiedzialny jest za wybór leku, natomiast farmaceuta za przygotowanie leku i jego wydawanie. W przypadku leków chemicznych, dla których istnieją leki generyczne, farmaceuta może swobodnie zamieniać poszczególne generyki pomiędzy sobą. W przypadku leków biopodobnych nie powinno to mieć miejsca. Teoretycznie mogą istnieć różnice między lekiem biopodobnym i biologicznym lekiem referencyjnym, w odniesieniu do jego immunogenności, przejawiającej się m.in. powstaniem przeciwciał przeciwlękowych (*anti-drug antibodies* – ADA), które mogą być neutralizujące i nieneutralizujące [17-20]. Zgodnie ze stanowiskiem ESMO, substytucja jednego leku biologicznego innym wymaga poinformowania pacjenta o zamianie stosowanego leku biologicznego i dalszego długoterminowego monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii na zasadach *pharmacovigilance*.

Dane literaturowe dotyczące bezpieczeństwa zamiany biologicznego leku referencyjnego na lek biopodobny są dość obszerne, jednak zdecydowana większość badań dotyczących jednorazowej zamiany leku referencyjnego na lek biopodobny, jak również wielokrotnych zamian pomiędzy lekiem referencyjnym a lekiem biopodobnym (*back-and-forth switches*), została przeprowadzona na populacji pacjentów chorych na choroby reumatologiczne. W przypadku jednorazowej zamiany przeprowadzono tylko jedno badanie wśród chorych leczonych lekiem biopodobnym do rytuksymabu – u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [21]. Opublikowano trzy badania dotyczące wielokrotnych zamian pomiędzy lekiem referencyjnym a lekiem biopodobnym [18], w tym tylko jedno z wykorzystaniem filgrastymu [22]. Większość danych literaturowych sugeruje podobną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w przypadku zarówno

jednorazowej zamiany referencyjnego leku biologicznego na lek biopodobny, jak i w przypadku wielokrotnych zamian pomiędzy lekiem referencyjnym a lekiem biopodobnym [18, 20]. Warto jednak mieć świadomość, że w piśmiennictwie dostępne są doniesienia, gdzie zamiana leku referencyjnego na lek biopodobny wiązała się albo ze zmniejszeniem skuteczności leczenia [23, 24], albo z częstszym występowaniem działań niepożądanych [25], albo z częstszą koniecznością przerwania leczenia i powrotu do leku oryginalnego, jak to miało miejsce w badaniu tureckim, gdzie analizowano wpływ zamiany oryginalnego infliksymabu na cząsteczkę biopodobną CT-P13 [26].

Decyzje terapeutyczne podejmowane dla dobra pacjenta powinny być zawsze indywidualizowane, stąd tylko lekarz, mający pełen wgląd w dane medyczne pacjenta i posiadający odpowiednią wiedzę na temat leków, które stosuje, jest w stanie je podjąć.

### Stanowiska towarzystw naukowych dotyczące zamienialności leków biologicznych

Towarzystwa naukowe (ASCO, ESMO), stoją na stanowisku, że nie jest dopuszczalna automatyczna zamiana jednego leku biologicznego na inny (oryginalnego leku referencyjnego na lek biopodobny lub odwrotnie) i jest to dopuszczalne tylko wtedy, kiedy spełnione są wszystkie wymienione wcześniej warunki, tj. lekarz podejmuje tę decyzję w pełni świadomie po zapoznaniu się z pełną dokumentacją medyczną danego leku biopodobnego, pacjent jest poinformowany o fakcie substytucji jednego leku drugim, personel medyczny prowadzi nadzór nad długoterminowym bezpieczeństwem stosowania danego leku [1, 4]. Pomimo jednoznacznego stanowiska towarzystw naukowych polityka państw członkowskich Unii Europejskiej w zakresie regulacji prawnej automatycznej substytucji jednego leku biologicznego innym jest różna. Podczas gdy w większości państw nie jest możliwa automatyczna substytucja, w Polsce nie jest ona zabroniona. Wynika to najpewniej z braku jakiegokolwiek dokumentu regulującego zasady zastępowalności leków referencyjnych lekami biopodobnymi. W efekcie zarówno Ministerstwo Zdrowia, jak i Narodowy Fundusz Zdrowia propagują pełną zamienialność leków biologicznych z tą samą molekułą. W Stanach Zjednoczonych Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA) również dopuszcza automatyczną substytucję leków biologicznych uznanych przez FDA za zastępowalne na poziomie farmaceuty, podczas gdy prawo stanowe utrzymuje w mocy prawo lekarza do podjęcia ostatecznej decyzji odnośnie wyboru leku (ASCO). Oba towarzystwa naukowe stoją na stanowisku, że w celu zapewnienia właściwego stosowania leków biopodobnych, w tym właściwej i bezpiecznej substytucji, niezbędne jest prowadzenie ustawicznej edukacji personelu medycznego, mającej na celu osiągnięcie i utrzymanie odpowiedniego poziomu wiedzy medycznej w tym zakresie, jak również edukacja pacjentów przybliżająca im w rzetelny sposób dostępną wiedzę na temat tych leków [1, 4].

### Polskie regulacje dotyczące leków biopodobnych

Prawo polskie, podobnie jak prawo unijne oraz większość regulacji krajowych państw Unii Europejskiej, nie wprowadza definicji leku

biologicznego ani biopodobnego. Tylko dwa przepisy odnoszą się do leków biologicznych – pierwszy dotyczy ustanawiania szczególnych wymogów dotyczących dopuszczania do obrotu leków biopodobnych<sup>1</sup>, drugi zaś zgłaszania działań niepożądanych biologicznego produktu leczniczego<sup>2</sup>.

Ustawa refundacyjna nie wprowadza żadnych szczególnych zasad obejmowania refundacją leków biologicznych. Specyfiki leków biologicznych nie uwzględnia definicja odpowiednika zawarta w ustawie Prawo Farmaceutyczne oraz w ustawie refundacyjnej. To z kolei determinuje określone stosowanie ustawy Prawo Zamówień Publicznych, której najczęstsza wykładnia preferuje traktowanie leków mających tę samą nazwę międzynarodową, w tym także leków biologicznych, jako zwykłych odpowiedników, stanowiących wobec siebie produkty równoważne. Skutkuje to ograniczaniem świadczeniodawców w zamawianiu kilku leków z tą samą molekułą, oraz odrzucaniem argumentu, że do leczenia pacjenta (w tym także do kontynuacji leczenia) jest potrzebny konkretny preparat – ustawę interpretuje się w ten sposób, że są to leki równoważne i można je stosować wymiennie, bez żadnych przeszkód. W konsekwencji kontraktuje się dostawę leku, który w danym postępowaniu w przedmiocie zamówienia publicznego jest najtańszy.

Ministerstwo Zdrowia, w komunikacie z 14 kwietnia 2014 r. dotyczącym leku infliksymab, wyraziło pogląd o pełnej zamienialności leków zawierających tę molekułę. Ministerstwo posłużyło się wówczas argumentem, że skoro infliksymab biopodobny uzyskał rejestrację, to może być stosowany wymiennie z lekiem oryginalnym. Zarządzenia Prezesa NFZ dotyczące programów lekowych również zmierzają do tego, aby możliwie jak najbardziej ułatwić zamienianie leku biologicznego w trakcie trwania terapii w ramach programu lekowego.

### Skutki finansowe stosowania leków biopodobnych

Wydatki na produkty lecznicze systematycznie rosną. Na rynku pojawiają się coraz to nowe kosztowne terapie. Szacuje się, że w 2020 roku wydatki na terapie medyczne osiągną poziom 1,3 bln euro [27]. W tym kontekście możliwość sięgania po leki biopodobne stwarza szansę na ograniczenie wydatków na opiekę zdrowotną [28]. Przyjmuje się, że zastosowanie leków biopodobnych wiąże się z ograniczeniem wydatków rządu 20-30% w porównaniu z biologicznym lekiem referencyjnym [19]. Należy mieć również na uwadze fakt, że po upływie okresu ochrony patentowej i wyłączności rynkowej cena leku oryginalnego także spada w stosunku do ceny poprzednio stosowanej, często nawet o kilkadziesiąt procent. Obowiązująca w Polsce regulacja, wynikająca z zapisów ustawy refundacyjnej, wymusza takie obniżenie ceny leku oryginalnego; dodatkowo wszystkie leki zawierające tę samą molekułę, w tym także leki biologiczne, są objęte wspólnym limitem finansowania.

<sup>1</sup> Art. 15 ust. 7 ustawy Prawo farmaceutyczne – obowiązek złożenia wyników określonych badań klinicznych i nieklinicznych.

<sup>2</sup> Art. 36h ust. 2 ustawy Prawo farmaceutyczne – obowiązek podania również nazwy leku oraz numeru serii w przypadku zgłaszania działań niepożądanych leków biologicznych.

## Stanowisko PTHiT dotyczące stosowania leków biopodobnych

1. Decyzja odnośnie do wyboru leku biopodobnego w kontekście rozpoczynania terapii lub zamiany leku oryginalnego na lek biopodobny, lub leku biopodobnego na lek oryginalny lub inny lek biopodobny w trakcie trwania leczenia, powinna być podejmowana przez lekarza.
2. Lekarz ma obowiązek poinformowania pacjenta o zamianie leku.
3. Personel medyczny stosujący leki biopodobne jest zobowiązany do uważnego monitorowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku i w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, w tym odległych, do zgłaszania ich właściwym organom. W dokumentacji medycznej powinna być umieszczona zarówno chemiczna, jak i handlowa nazwa leku, dzięki czemu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych jest możliwość ich właściwego monitorowania. Wiąże się z tym również konieczność odnotowania w dokumentacji medycznej informacji o ewentualnej zamianie leku biologicznego.
4. Personel medyczny, a w szczególności lekarz zaangażowany w leczenie pacjentów, jest zobowiązany do regularnego pogłębiania wiedzy na temat dostępnych, aktualnie stosowanych leków biopodobnych.
5. Właściwe prowadzenie terapii lekami biopodobnymi wymaga współpracy z kierownictwem placówek medycznych w kwestii ustalania zapotrzebowania na leki.
6. Obecnie nie ma danych przedklinicznych ani klinicznych dotyczących zamiennego stosowania zarejestrowanych leków biopodobnych i leków oryginalnych w hematologii.
7. Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków biopodobnych powinno przyczynić się do obniżenia kosztów leczenia i zwiększenia dostępności w porównaniu z lekami oryginalnymi
8. Opublikowanie przez Ministerstwo Zdrowia, wzorem innych państw Unii Europejskiej, rekomendacji dotyczących leków biopodobnych uregulowałoby zasady stosowania tej grupy leków w Polsce.

### Wkład autorów/ Authors' contribution

IH, JDS - koncepcja pracy i projekt pracy, przygotowanie tekstu, ostateczna akceptacja wersji do druku.

### Piśmiennictwo References

- [1] Lyman GH, Balaban E, Diaz M, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:1260–5;JCO2017774893.
- [2] Knezevic I, Griffiths E. WHO standards for biotherapeutics, including biosimilars: an example of the evaluation of complex biological products. *Ann NY Acad Sci* 2017;1407:5–16.
- [3] Giannopoulos K, Wróbel T, Jurczak W, et al. Rytuksymab – pierwsze biopodobne przeciwciało w hematologii. *Acta Haematol Pol* 2017;48:269–73.
- [4] Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1:e000142.
- [5] European Medicines Agency. European public assessment reports. In: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&mid=WC0b01ac058001d124&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&status=Authorised&searchTab=searchByAuthType&pageNo=2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&mid=WC0b01ac058001d124&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&searchTab=searchByAuthType&pageNo=2) Edition. London: European Medicines Agency; 2018.
- [6] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London: European Medicines Agency; 2014;1–13.

ELM, LG, KG, SG, TW, JMZ, WJ, TR - przygotowanie tekstu, ostateczna akceptacja wersji do druku.

### Konflikt interesu / Conflict of interest

IH - finansowanie badań klinicznych, honoraria za wykłady, udział w radach doradczych: Roche i Sandoz

JDS - honoraria za wykłady: Roche, Janssen Granty podróże: Roche, Celgene, Sanofi

LG - nie zgłasza konfliktu interesów

ELM - udział w radach doradczych: Roche, Abbvie, Gilead, Janssen, Novartis, Takeda, Amgen Honoraria za wykłady: Abbvie, Roche

JMZ - honoraria Janssen, Novartis, Abbvie, Roche, Takeda Rady Doradcze Janssen, Gilead, Novartis, Roche, Takeda, Celgene

KG - finansowanie badań klinicznych i udział w radach doradczych: Roche i Sandoz

TW - finansowanie badań, granty podróże i rady doradcze: Roche Rady doradcze, granty podróże: Sandoz

WJ - finansowanie badań klinicznych i udział w radach doradczych: Roche, Sandoz i Celtrion

TR - granty badawcze Celgene, Hoffmann-La Roche, Hoffmann-La Roche, GlaxoSmithKline, Abbvie, BeiGene, Janssen, Acerta, UCB Pharma, Takeda, Astex Pharmaceuticals, Inc., Pfizer, and Novartis Konsultacje Celgene, Hoffmann-La Roche, Janssen, BeiGene, Amgen, and Abbvie. Wykłady Celgene, Hoffmann-La Roche, Janssen and Abbvie.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.



- [7] Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol* 2017;4:e350–61.
- [8] Kim WS, Buske C, Ogura M, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e362–73.
- [9] WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products. INN Working Document 07.211 Edition. 4-5 September 2006.
- [10] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. London: European Medicines Agency; 2014.
- [11] World Health Organization. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
- [12] United States Food and Drug Administration. Non-proprietary naming of biological products: guidance for industry (Draft Guidance). Silver Spring: United States Food and Drug Administration; 2015.
- [13] European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. London: European Medicines Agency; 2013.
- [14] European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals. London: European Medicines Agency; 2017.
- [15] United States Food and Drug Administration. Public Health Service Act. Title III – General Powers and Duties of Public Health Service. USA: United States Food and Drug Administration; 2013.
- [16] United States Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry (draft). USA: United States Food and Drug Administration; 2017.
- [17] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: European Medicines Agency; 2005.
- [18] Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs* 2018;78:463–78.
- [19] Trifiro G, Marciano I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:309–15.
- [20] McKinnon RA, Cook M, Liauw W, et al. Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs* 2018;32:27–52.
- [21] Park W, Suh CH, Shim SC, et al. Efficacy and safety of switching from innovator rituximab to biosimilar CT-P10 compared with continued treatment with CT-P10: results of a 56-week open-label study in patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2017;31:369–77.
- [22] Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26:1948–53.
- [23] Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Rapid loss of efficacy of biosimilar infliximab in three patients with Behcet's disease after switching from infliximab originator. *Eur J Rheumatol* 2017;4:288–90.
- [24] Kang YS, Moon HH, Lee SE, et al. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci* 2015;60:951–56.
- [25] Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:346–54.
- [26] Yazici Y, Xie L, Ogbomo A, et al. A descriptive analysis of real-world treatment patterns in a turkish rheumatology population that continued innovator infliximab (REMICADE) therapy or switched to biosimilar infliximab. In: Annual European Congress of Rheumatology. Madrid: Annals of the Rheumatic Diseases 2017;562.
- [27] IMS Institute for Health Informatics. Global medicines use in 2020: outlook and implications. Parsippany: IMS Institute for Health Informatics; 2015.
- [28] IMS Institute for Health Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. Parsippany: IMS Institute for Health Informatics; 2016.