

Leki biologiczne biopodobne w UE

Przewodnik dla personelu medycznego

Opracowany wspólnie przez Europejską Agencję Leków
i Komisję Europejską

Spis treści

Przedmowa	2
Podsumowanie	3
Leki biologiczne: przegląd	5
Podstawowe cechy leków biologicznych	5
Leki biologiczne biopodobne: definicja i cechy	8
Dlaczego leków biologicznych biopodobnych nie uznaje się za leki generyczne	10
Rozwój i rejestracja leków biologicznych biopodobnych w UE	11
Mocne podstawy prawne dla leków biologicznych biopodobnych	11
Proces rejestracji leków biologicznych biopodobnych w UE	11
Wymagania dotyczące danych do rejestracji: pakiet informacji o charakterze naukowym	11
Immunogenność	19
Ekstrapolacja	20
Bezpieczeństwo leków biologicznych biopodobnych	23
Ogólne kwestie dotyczące bezpieczeństwa dla leków biologicznych biopodobnych	23
Monitorowanie bezpieczeństwa dla wszystkich leków biologicznych, w tym leków biologicznych biopodobnych	23
Identyfikowalność: znaczenie identyfikacji leków biologicznych według nazwy handlowej i numeru serii	24
W jaki sposób osoby z personelu medycznego mogą poprawić nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla leków biologicznych	25
Dane zawarte w szczegółowej informacji o leku i sprawozdaniach oceniających EMA dla leków biologicznych biopodobnych	26
Dane dotyczące zalecenia stosowania leku: charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)	26
Dane dotyczące podobieństwa biologicznego: publikowane w sprawozdaniu oceniającym	26
Konsekwencje dostępności leków biologicznych biopodobnych	27
Wymiennność, zamiana i substytucja (ang. Interchangeability, switching and substitution): Obowiązki EMA i państw członkowskich	28
Definicje	28
Obowiązki EMA i państw członkowskich	28
Przekazywanie pacjentom informacji na temat leków biologicznych biopodobnych	29
Wpływ UE na regulacje dotyczące leków biologicznych biopodobnych na świecie	30
Piśmiennictwo	31
Skróty	32
Słowniczek	34



Przedmowa

prof. Guido Rasi
Dyrektor wykonawczy EMA

Leki biologiczne, często wytwarzane z wykorzystaniem nowatorskich metod biotechnologicznych, spowodowały zmianę perspektyw dla pacjentów z wieloma chorobami przewlekłymi często upośledzającymi ich funkcjonowanie. Coraz większą liczbę leków biologicznych stanowią leki „biologiczne biopodobne”, które we wszystkich zasadniczych aspektach wykazują znaczne podobieństwo do już zarejestrowanego leku biologicznego. UE zapoczątkowała regulacje dotyczące leków biologicznych biopodobnych, opracowując solidne podstawy do ich rejestracji i kształtując rozwój leków biologicznych biopodobnych w skali globalnej. Z uwagi na to, że pierwszy lek biologiczny biopodobny został zarejestrowany w UE w 2006 r., doświadczenie personelu medycznego związane ze stosowaniem tych leków jest coraz większe. Obecnie leki biologiczne biopodobne stanowią integralną część skutecznych terapii biologicznych dostępnych w UE, popartych przez odpowiednie zabezpieczenia chroniące bezpieczeństwo pacjentów. Z uwagi na to, że personel medyczny stoi na czele opieki nad pacjentami, ważne jest, aby miał on dostęp do wiarygodnych informacji na temat tych leków: czym one są i na jakich zasadach naukowych opiera się ich rozwój kliniczny, rejestracja i monitorowanie bezpieczeństwa. Przewodnik ten opracowano zatem w celu dostarczenia personelowi medycznemu informacji referencyjnych na temat nauki i regulacji stanowiących fundament stosowania leków biologicznych biopodobnych.



Współpraca

Niniejszy przewodnik został opracowany przez Europejską Agencję Leków we współpracy z Komisją Europejską i ekspertami naukowymi z państw członkowskich UE.

Podczas opracowywania dokumentu kierowano się zapotrzebowaniem na informacje oraz opiniami organizacji pracowników zajmujących się ochroną zdrowia w UE.

Podsumowanie

- ▶ Z uwagi na to, że pierwszy lek biologiczny biopodobny został zarejestrowany w UE w 2006 r., EU zapoczątkowała wdrażanie regulacji dotyczących leków biologicznych biopodobnych. W ciągu ostatnich 10 lat UE zarejestrowała najwięcej leków biologicznych biopodobnych na świecie, gromadząc znaczne doświadczenie w zakresie ich stosowania i bezpieczeństwa.
- ▶ Dowody uzyskane w ciągu **ponad 10 lat doświadczenia klinicznego** wskazują na to, że leki biologiczne biopodobne zarejestrowane za pośrednictwem EMA można stosować równie **bezpiecznie i skutecznie** we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach, jak inne **leki biologiczne**.
- ▶ Lek biologiczny biopodobny jest lekiem biologicznym wykazującym znaczne podobieństwo do innego leku biologicznego już zarejestrowanego w UE (tak zwanego „leku referencyjnego”).
- ▶ Z uwagi na to, że leki biologiczne biopodobne są wytwarzane w żywych organizmach, mogą występować pewne niewielkie różnice w stosunku do leku referencyjnego. Te niewielkie różnice nie są znaczące pod względem klinicznym, tzn. **nie przewiduje się różnic w ich bezpieczeństwie i skuteczności**. Naturalna zmienność jest nieodłączną cechą wszystkich leków biologicznych i zawsze obowiązują rygorystyczne środki kontrolne, które zapewniają, że zmienność ta nie wpływa na sposób działania leku ani na jego bezpieczeństwo.
- ▶ Leki biologiczne biopodobne są zatwierdzane na podstawie **tych samych norm jakości farmaceutycznej, bezpieczeństwa i skuteczności**, które dotyczą wszystkich leków biologicznych zarejestrowanych w UE.
- ▶ Celem rozwoju leku biologicznego biopodobnego jest wykazanie podobieństwa biologicznego - **znacznego podobieństwa pod względem struktury, aktywności biologicznej oraz profilu skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności**.
- ▶ Poprzez udowodnienie podobieństwa biologicznego lek biologiczny biopodobny może opierać się na doświadczeniach z zakresu bezpieczeństwa i skuteczności zebranych dla leku referencyjnego. Pozwala to uniknąć zbędnego powtarzania badań klinicznych przeprowadzonych już dla leku referencyjnego.
- ▶ Udowodnienie podobieństwa biologicznego polega na kompleksowych badaniach porównywalności z lekiem referencyjnym.
- ▶ Jeżeli lek biologiczny biopodobny wykazuje znaczne podobieństwo do leku referencyjnego oraz ma porównywalne bezpieczeństwo i skuteczność w jednym wskazaniu terapeutycznym, dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności można ekstrapolować na inne wskazania już zatwierdzone dla leku referencyjnego. **Ekstrapolacja** musi być **poparta dowodami naukowymi** wygenerowanymi w badaniach porównywalności (analiza jakościowa, badania niekliniczne i kliniczne).
- ▶ Ekstrapolacja nie jest nową koncepcją, ale ugruntowaną zasadą naukową stosowaną rutynowo w przypadku wprowadzania istotnych zmian w procesie wytwarzania leków biologicznych z kilkoma zatwierdzonymi wskazaniami (np. wprowadzenie nowej postaci leku). W większości przypadków nie powtarza się badań klinicznych dla wszystkich wskazań i zmiany są zatwierdzane na podstawie analiz jakościowych oraz porównywalności in vitro.
- ▶ Wszystkie wskazania dla leków biologicznych (w tym leków biologicznych biopodobnych) zostały zatwierdzone na podstawie solidnych dowodów naukowych.

- ▶ Bezpieczeństwo leków biologicznych biopodobnych jest monitorowane poprzez działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w ten sam sposób jak dla każdego innego leku. Brak jest specjalnych wymagań w zakresie bezpieczeństwa dotyczących wyłącznie leków biologicznych biopodobnych z uwagi na ich inną drogę rozwoju.
- ▶ W ciągu ostatnich 10 lat system monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii w UE **nie wykrył żadnych istotnych różnic pod względem charakteru, ciężkości lub częstości działań niepożądanych** między lekami biologicznymi biopodobnymi a ich lekami referencyjnymi.
- ▶ Konkurencja wśród leków biologicznych biopodobnych może być korzystna dla systemów opieki zdrowotnej w UE, ponieważ zgodnie z oczekiwaniami może ona poprawić dostęp pacjentów do bezpiecznych i skutecznych leków biologicznych o udowodnionej jakości.
- ▶ EMA nie reguluje **wymienności, zamiany i substytucji (ang. interchangeability, switching and substitution)** leku referencyjnego przez lek biologiczny biopodobny. Regulacje te pozostają w gestii państw członkowskich UE.

Leki biologiczne: przegląd

Leki biologiczne zawierają substancje czynne pochodzenia biologicznego, na przykład otrzymywane z żywych komórek lub organizmów. Leki biologiczne mają ugruntowaną pozycję w praktyce klinicznej i w wielu przypadkach są one niezastąpione w leczeniu poważnych i przewlekłych chorób takich jak cukrzyca, choroby autoimmunologiczne i nowotwory.

Podstawowe cechy leków biologicznych

Większość leków biologicznych, mających obecnie zastosowanie kliniczne, zawiera substancje czynne otrzymane z białek. Mogą się one różnić wielkością i złożonością struktury, od prostych białek jak insulina czy hormon wzrostu, po bardziej złożone takie jak czynniki krzepnięcia lub przeciwciała monoklonalne (ryc. 1).

Rygorystyczne regulacje dotyczące wytwarzania leków biologicznych

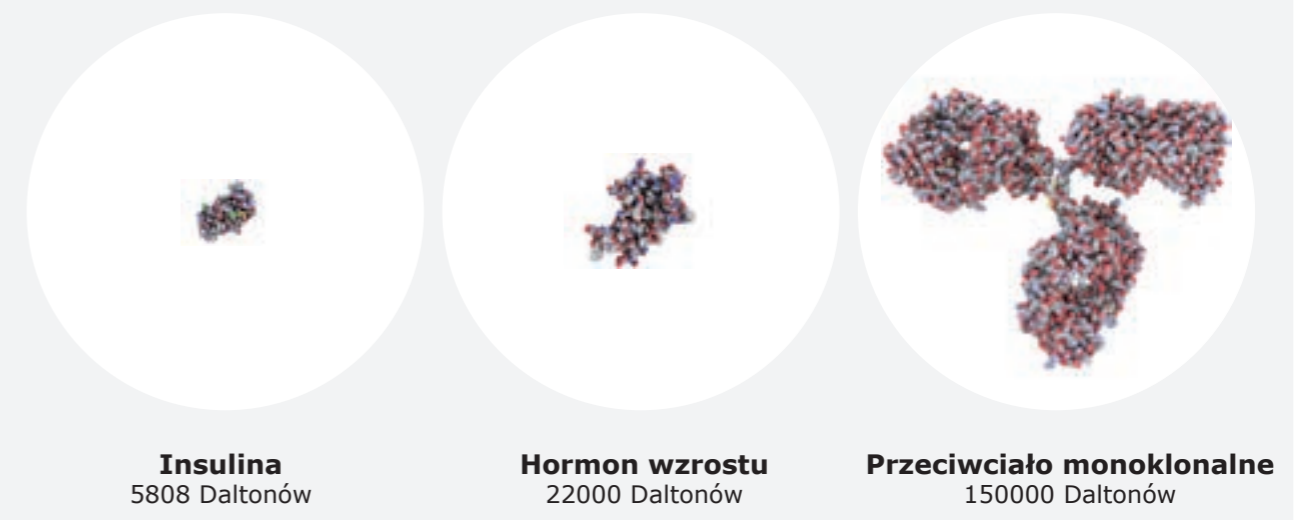
Wytwarzanie leków biologicznych jest bardziej złożone niż cząsteczek pochodzenia chemicznego. Większość leków biologicznych otrzymuje się z wykorzystaniem metod biotechnologicznych, często przy użyciu

zaawansowanych systemów komórkowych i technologii rekombinacji DNA. Ustawodawstwo UE wprowadza rygorystyczne wymagania dotyczące wytwarzania wszystkich leków:

- ▶ wytwórcy w UE muszą posiadać pozwolenie na wytwarzanie i są prawnie zobowiązani do przestrzegania wymogów dobrej praktyki wytwarzania (GMP), uzgodnionych norm dla uzyskania leku o potwierdzonej jakości,
- ▶ krajowe organy regulacyjne w UE przeprowadzają regularne inspekcje miejsc wytwarzania pod kątem zgodności z wymogami GMP,
- ▶ jeżeli niektóre etapy wytwarzania mają miejsce poza UE, to wytwórcy spoza UE, importerzy i dystrybutorzy hurtowi są zobowiązani do przestrzegania tych samych rygorystycznych wymagań i są również regularnie poddawani inspekcjom.

W przypadku leków biologicznych przystosowano niektóre z wymogów GMP w celu uwzględnienia specyficznej natury tych leków (np. stosowanie pewnych technik aseptycznych, przechowywanie w lodówce i inne warunki przechowywania, stabilność, transport itd.).

Ryc. 1. Przykłady rodzajów białek w lekach biologicznych zatwierdzonych w UE



Duża struktura cząsteczkowa

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

Nieodłączny stopień zmienności

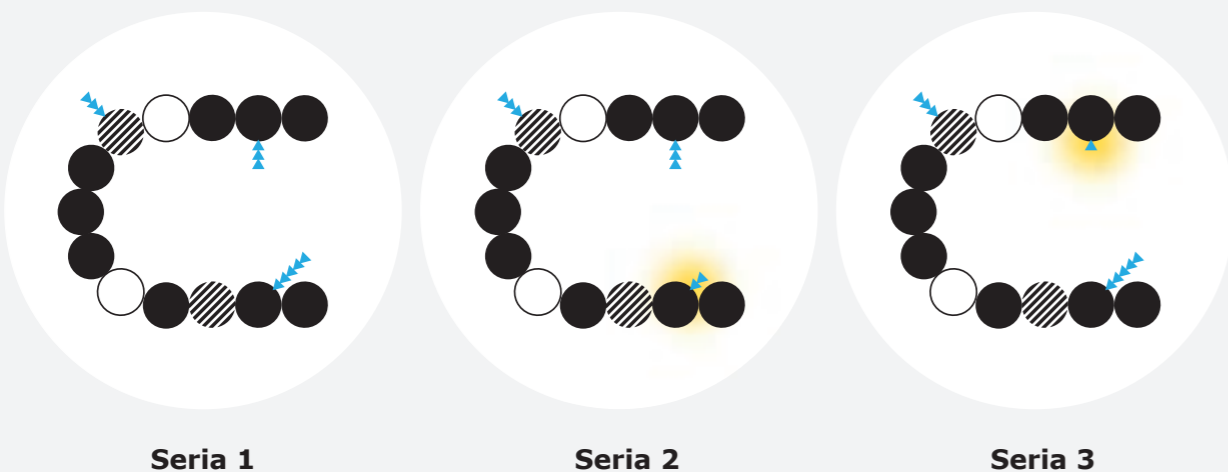
Leki biologiczne są wytwarzane przez organizmy żywe o naturalnej zmienności. Substancja czynna w gotowym leku biologicznym może zatem posiadać charakterystyczny stopień niewielkiej zmienności („mikrozmiennosc”). Ta niewielka zmienność musi się mieścić

w dopuszczalnym zakresie dla zapewnienia stałego bezpieczeństwa i skuteczności. Dokonuje się tego poprzez skorygowanie procesu wytwarzania, mającego na celu zagwarantowanie, że substancja czynna będzie mieścić się w wymaganym zakresie specyfikacji.

Ten stopień niewielkiej zmienności może występować w obrębie serii lub między seriami tego samego leku biologicznego (ryc. 2), szczególnie, gdy procesy wytwarzania są modyfikowane w trakcie komercyjnego życia leku (np. zwiększenie skali produkcji). Przy tym zawsze stosowane są rygorystyczne środki kontrolne. Ich celem jest zapewnienie, że pomimo tej zmienności między seriami zachowana jest spójność i że różnice nie wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność. W praktyce zmienność (w obrębie serii lub między seriami) w przypadku stosowania tego samego procesu wytwarzania jest bardzo niska.

Ryc. 2. Przykład zmienności między różnymi seriami leku biologicznego

Kolejne serie tego samego leku biologicznego mogą wykazywać mały stopień zmienności (żółty cień) w dopuszczalnym zakresie, na przykład glikozylacji (cząsteczki cukru przyłączone do białka, które oznaczono małymi niebieskimi trójkątami). Sekwencja aminokwasów (oznaczona okręgami) i aktywność biologiczna białka pozostają takie same we wszystkich seriach, nawet w przypadku występowania tych niewielkich różnic w łańcuchach cukrowych.



Rygorystyczna kontrola jakości leków biologicznych

Jakość wszystkich leków (biologicznych i niebiologicznych) zatwierdzonych w UE jest potwierdzana w rygorystyczny sposób. Dla leków biologicznych wymagane są dodatkowo badania specyficznych własności fizykochemicznych, aktywności biologicznej, czystości, jałowości i stabilności dla zapewnienia, że przed dopuszczeniem serii do obrotu zostały spełnione wszystkie standardy.

Potencjalna immunogenność

Układ immunologiczny ma zdolność rozpoznawania obcych białek i reagowania przeciwko nim. Leki biologiczne na ogół nie wywołują żadnej odpowiedzi układu immunologicznego lub jedynie ograniczoną odpowiedź (np. przejściowe pojawienie się przeciwciał). Działania niepożądane związane z układem immunologicznym (np. reakcje związane z wlewem lub reakcje w miejscu wstrzyknięcia) zwykle nie są ciężkie. W rzadkich przypadkach odpowiedź immunologiczna na lek biologiczny może być jednak poważna i zagrażająca życiu. Przeciwciała skierowane przeciw lekowi biologicznemu (przeciwciała przeciwlekowe, ADA) mogą neutralizować aktywność leku i zmniejszać jego skuteczność. Dla wszystkich leków biologicznych należy więc zawsze ocenić potencjalną immunogenność.

Naturalna zmienność jest nieodłączną cechą wszystkich leków biologicznych stąd w trakcie ich wytwarzania zawsze obowiązują rygorystyczne środki kontrolne dla zapewnienia, że nie wpływa ona na sposób działania leku ani na jego bezpieczeństwo.

Leki biologiczne biopodobne: definicja i cechy

Lek biologiczny biopodobny jest lekiem wykazującym znaczne podobieństwo do innego leku biologicznego już wprowadzonego do obrotu w UE (tak zwanego „leku referencyjnego”)1,2. Firmy mogą wprowadzać zatwierdzone leki biologiczne biopodobne do obrotu po upływie okresu ochrony rynkowej leku referencyjnego (po 10 latach).

Z uwagi na to, że leki biologiczne biopodobne są lekami biologicznymi, dotyczą ich wszystkie cechy właściwe dla tych leków.

Z uwagi na naturalną zmienność źródła leku biologicznego oraz unikalnego dla każdego producenta procesu wytwarzania, mogą występować niewielkie różnice między lekiem biologicznym biopodobnym a lekiem referencyjnym (tabela 1 i ryc. 3). Podczas wytwarzania zawsze obowiązują rygorystyczne środki kontrolne dla zapewnienia, że te niewielkie różnice nie mają wpływu na sposób działania leku ani na jego bezpieczeństwo. Różnice te nie są zatem istotne klinicznie w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności.

Tabela 1. Specyficzne cechy leków biologicznych biopodobnych

Znaczne podobieństwo do leku referencyjnego	Własności fizyczne, chemiczne i biologiczne leku biologicznego biopodobnego wykazują znaczne podobieństwo do leku referencyjnego. Mogą występować niewielkie różnice pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w stosunku do leku referencyjnego, które nie są istotne klinicznie.
Brak istotnych klinicznie różnic w porównaniu z lekiem referencyjnym	Nie przewiduje się różnic dotyczących działania klinicznego. Badania kliniczne umożliwiające dopuszczenia leku biologicznego biopodobnego do obrotu potwierdzają, że wszelkie różnice nie będą miały wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność.
Utrzymanie zmienności leków biologicznych biopodobnych w ścisłych granicach	Niewielka zmienność jest dozwolona jedynie wówczas, gdy dowody naukowe wskazują, że nie ma ona wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność leku biologicznego biopodobnego. Zakres zmienności dozwolony dla leku biologicznego biopodobnego jest taki sam jak w przypadku zmienności między seriami leku referencyjnego. Osiąga się go przy zastosowaniu zwalidowanego procesu wytwarzania dla zapewnienia udowodnionej jakości wszystkich serii leku.
Te same rygorystyczne standardy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności	Leki biologiczne biopodobne są zatwierdzane na podstawie tych samych rygorystycznych standardów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, które dotyczą wszystkich innych leków.

Ryc. 3. Przykład zmienności między lekiem biologicznym biopodobnym i lekiem referencyjnym

Zmienność (żółty cień) między lekiem biologicznym biopodobnym i lekiem referencyjnym jest porównywalna do zmienności, która może występować między różnymi seriami tego samego leku biologicznego (ryc. 2). Niewielka zmienność, np. w glikozylacji może być dozwolona (oznaczona małymi niebieskimi trójkątami), natomiast sekwencja aminokwasów (okręgi) i aktywność biologiczna są jednakowe.

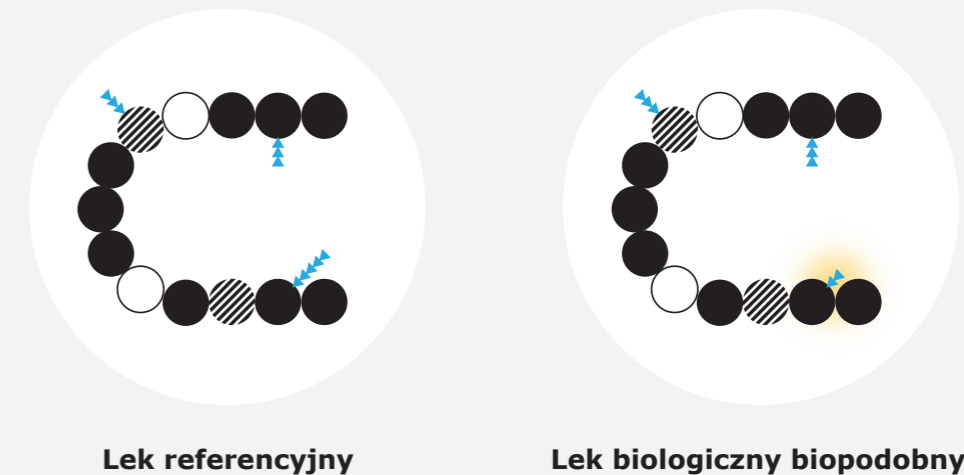


Tabela 2. Klasy leków biologicznych, dla których lek biologiczny biopodobny jest obecnie zatwierdzony w UE

Klasy leków biologicznych	Leki biologiczne biopodobne zatwierdzone w UE (dane na marzec 2017 r.)
Polisacharydy	
Heparyny niskocząsteczkowe	▶ Enoksaparyna sodowa
Enoksaparyna sodowa	
Czynniki wzrostu	▶ Epoetyna ▶ Filgrastym
Hormony	▶ Folitropina alfa ▶ Insulina glargine ▶ Somatropina (hormon wzrostu) ▶ Teryparatyd
Białka fuzyjne	▶ Etanercept
Przeciwciała monoklonalne	▶ Adalimumab ▶ Infliksymab ▶ Rytuksymab

Dlaczego leków biologicznych biopodobnych nie uznaje się za leki generyczne

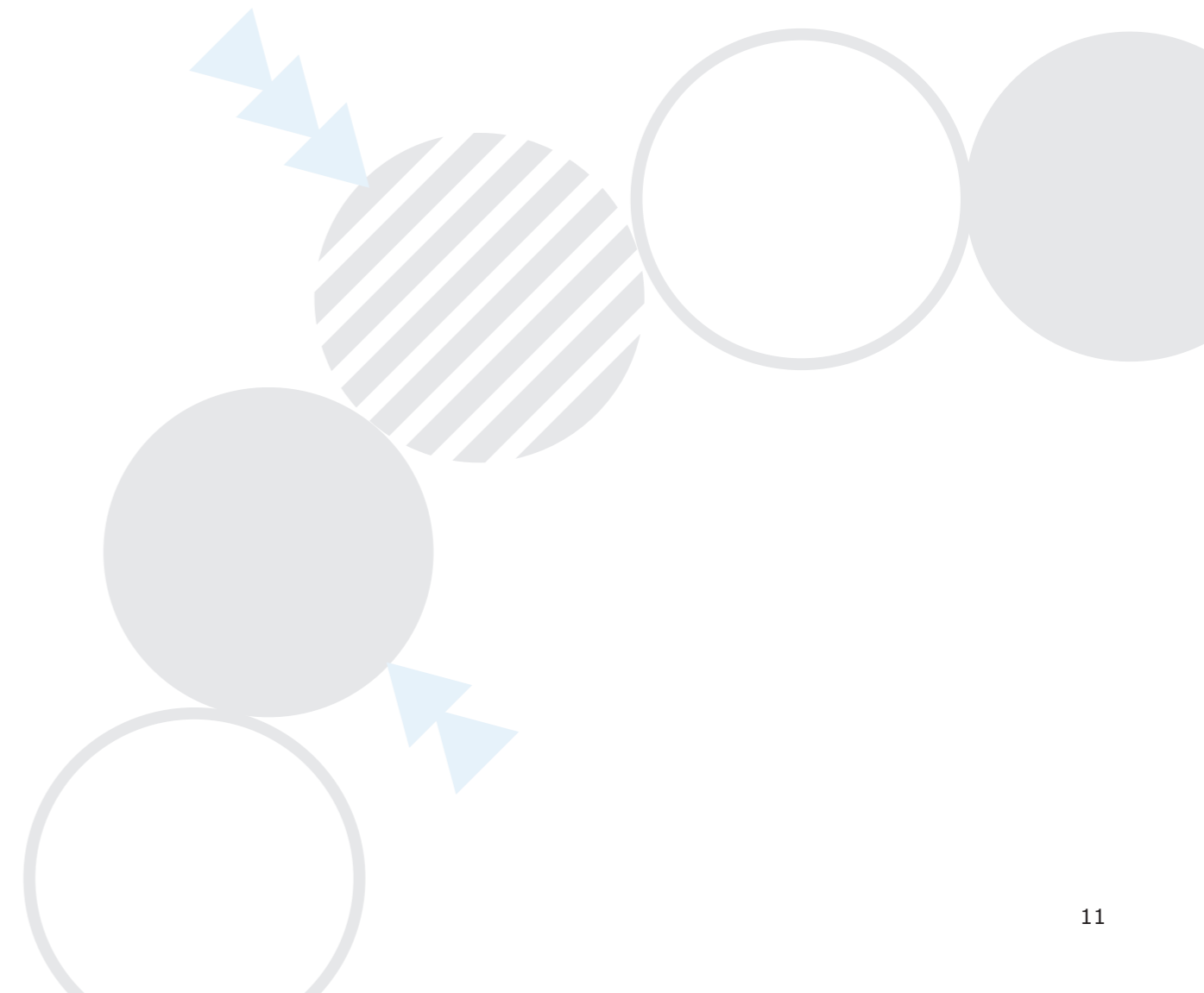
Lek biologiczny biopodobny nie jest uznawany za generyk dla leku biologicznego. Wynika to z naturalnej zmienności i bardziej złożonego procesu wytwarzania leków biologicznych uniemożliwiającego dokładne odtworzenie mikrozmienności strukturalnej.

W związku z tym do rejestracji leków biologicznych biopodobnych wymagana jest większa ilość badań niż dla generyków, aby zapewnić, że te niewielkie różnice nie wpływają na bezpieczeństwo ani skuteczność leku. W tabeli 3 porównano rozwój i charakterystykę leków generycznych i biologicznych biopodobnych.

Tabela 3. Porównanie rozwoju i charakterystyki leków generycznych i biologicznych biopodobnych

Lek generyczny	Lek biologiczny biopodobny
Zwykle produkowany na drodze syntezy chemicznej	Uzyskiwany ze źródła biologicznego
Na ogół możliwe jest uzyskanie dokładnie tej samej cząsteczki	Możliwość reprodukcji cząsteczki przy dużym stopniu podobieństwa dzięki unikalnym metodom wytwarzania biologicznego i naturalnej zmienności biologicznej
Głównie mniejsze cząsteczki, łatwiejsze do opisanie	Na ogół cząsteczki większe, bardziej złożone pod względem struktury, do których opisanie wymaganych jest wiele technologii
Wymagane pełne dane na temat jakości farmaceutycznej	Wymagane pełne dane na temat jakości farmaceutycznej oraz dodatkowe badania jakości porównujące strukturę i aktywność biologiczną leku biologicznego biopodobnego z lekiem referencyjnym
Rozwój oparty na udowodnieniu biorównoważności (tzn., że lek generyczny i referencyjny uwalniają substancję czynną do organizmu z tą samą szybkością i w tym samym zakresie w podobnych warunkach)	Rozwój oparty na udowodnieniu biorównoważności z wykorzystaniem badań porównywalności (kompleksowe porównanie typu „head-to-head” leku biologicznego biopodobnego z lekiem referencyjnym w celu wykazania znacznego podobieństwa pod względem struktury chemicznej, funkcji biologicznej, skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności)

Lek generyczny	Lek biologiczny biopodobny
Wymagania w zakresie badań klinicznych dotyczą głównie farmakokinetycznych badań biorównoważności	Poza porównawczymi badaniami farmakokinetyki i farmakodynamiki mogą być wymagane badania bezpieczeństwa i skuteczności, szczególnie dla bardziej złożonych leków biologicznych
Wszystkie wskazania zatwierdzone dla leku referencyjnego można przyznać na podstawie udowodnionej biorównoważności, bez konieczności przedstawiania dodatkowych danych z badań klinicznych	Konieczność uzasadnienia skuteczności i bezpieczeństwa w każdym wskazaniu. Potwierdzające badania kliniczne dla leku biologicznego biopodobnego nie są jednak zwykle wymagane w każdym wskazaniu zatwierdzonym dla leku referencyjnego. Po udowodnieniu podobieństwa biologicznego możliwa jest ekstrapolacja danych na inne wskazania, jeżeli dostępne dowody naukowe odnoszą się do wszystkich specyficznych aspektów tych wskazań



Rozwój i rejestracja leków biologicznych biopodobnych w UE

Mocne podstawy prawne dla leków biologicznych biopodobnych

Rejestracja leków w UE opiera się na solidnych podstawach prawnych, które w 2004 r. wprowadziły ścieżkę rejestracji leków biologicznych biopodobnych przeznaczoną specjalnie dla nich. UE zapoczątkowała regulacje dotyczące leków biologicznych biopodobnych od zatwierdzenia pierwszego z nich (hormonu wzrostu somatotropiny) w 2006 r. Od tej pory UE zarejestrowała najwięcej leków biologicznych biopodobnych na świecie, a co za tym idzie ma najszerze doświadczenie w zakresie ich stosowania i bezpieczeństwa.

Na przestrzeni lat EMA wydawała wytyczne naukowe, aby ułatwić wytwórcom spełnienie rygorystycznych wymagań regulacyjnych dotyczących rejestracji leków biologicznych biopodobnych. Wytyczne ewoluowały, aby nadać za szybkim postępowaniem w dziedzinie biotechnologii i nauk analitycznych. Uwzględniają one też coraz większe doświadczenie w ich stosowaniu w praktyce klinicznej.

Specjalistyczna wiedza zdobyta w ciągu ostatnich 10 lat umożliwiła organom nadzoru w UE połączenie wiedzy opartej na doświadczeniu z początkową koncepcją naukową. Pomogło to w opracowaniu bieżących wymagań dotyczących rejestracji.

Proces rejestracji leków biologicznych biopodobnych w UE

Wszystkie leki wytwarzane z wykorzystaniem metod biotechnologii oraz leki stosowane w określonych wskazaniach (np. przeciwnowotworowe, przeciw

chorobom neurodegeneracyjnym i chorobom autoimmunologicznym) muszą zostać zatwierdzone w UE za pośrednictwem EMA (na drodze tzw. „procedury scentralizowanej”). Niemal wszystkie leki biologiczne biopodobne zarejestrowane do stosowania w UE zostały zatwierdzone na drodze procedury centralnej, ponieważ do ich produkcji wykorzystywana jest biotechnologia. Niektóre leki biologiczne biopodobne mogą być zarejestrowane na poziomie krajowym, na przykład niektóre heparyny niskocząsteczkowe pochodzące z błony śluzowej jelita świń.

Kiedy firma przedkłada wniosek do EMA o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dane są oceniane przez komitety naukowe EMA ds. leków stosowanych u ludzi i ds. bezpieczeństwa (CHMP i PRAC) oraz ekspertów UE w dziedzinie leków biologicznych (Grupa Robocza ds. Leków Biologicznych - Biologics Working Party) oraz specjalistów w dziedzinie leków biologicznych biopodobnych (Grupa Robocza ds. Leków Biologicznych Biopodobnych - Biosimilar Working Party).

Po przeglądzie przez EMA wydawana jest opinia naukowa przesyłana do Komisji Europejskiej, która ostatecznie przyznaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu obowiązujące w całej UE.

Wymagania dotyczące danych do rejestracji: pakiet informacji o charakterze naukowym

Leki są rejestrowane, gdy badania dotyczące ich jakości farmaceutycznej, bezpieczeństwa i skuteczności w sposób przekonujący udowodnią, że korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko jego stosowania („pozytywny stosunek korzyści do ryzyka”). Dla każdego leku biologicznego z nową substancją czynną pozytywny stosunek korzyści do ryzyka określa się głównie na podstawie dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność uzyskanych w badaniach głównych u ludzi (ryc. 4), popartych przez

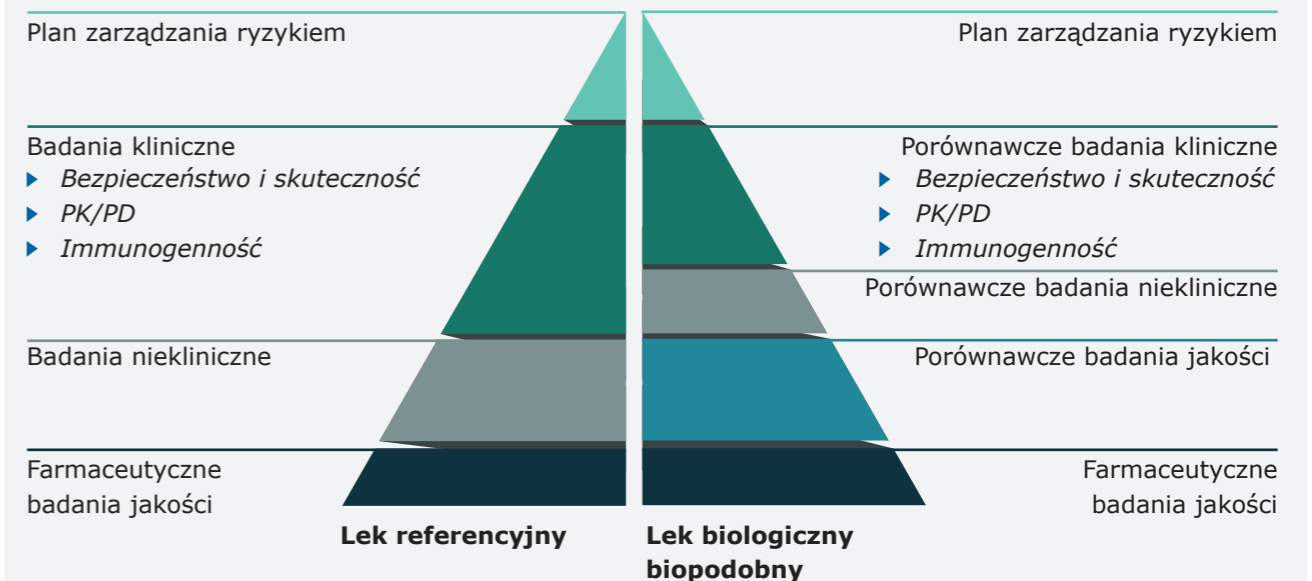
solidne dane na temat jakości farmaceutycznej i dane niekliniczne.

Dla leków biologicznych biopodobnych pozytywny bilans korzyści do ryzyka opiera się na udowodnieniu podobieństwa biologicznego, tzn., że substancja czynna wykazuje znaczne podobieństwo do leku referencyjnego (ryc. 4). Uzyskuje się to poprzez kompleksowe badania porównywalności z lekiem referencyjnym (ryc. 5) oraz na podstawie rzetelnych danych

farmaceutycznych dotyczących jakości. Poprzez udowodnienie znacznego podobieństwa biologicznego do leku referencyjnego lek biologiczny biopodobny może opierać się na rosnącej liczbie doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności zebranych dla leku referencyjnego.

Przeгляд faz rozwoju leku biologicznego biopodobnego w porównaniu z rozwojem leków referencyjnych przedstawiono w tabeli 4.

Ryc. 4. Porównanie wymagań w zakresie danych do rejestracji leku biologicznego biopodobnego w stosunku do leku referencyjnego



Dane niekliniczne i kliniczne wymagane do rejestracji leku biologicznego biopodobnego różnią się od danych wymaganych dla leku biologicznego z nową substancją czynną.

Dzieje się tak dlatego, że poprzez udowodnienie podobieństwa biologicznego rejestracja leku biologicznego biopodobnego opiera się na doświadczeniach w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności zebranych dla leku referencyjnego.

Tabela 4. Przegląd rozwoju leków biologicznych biopodobnych w porównaniu z lekiem referencyjnym

Lek biologiczny z nową substancją czynną (np. lek referencyjny)	Lek biologiczny biopodobny
Brak wcześniejszej wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności	Wiedza na temat bezpieczeństwa i skuteczności zbudowana na podstawie wieloletniego zastosowania klinicznego leku referencyjnego
Celem rozwoju jest udowodnienie bezpieczeństwa i skuteczności bezpośrednio u pacjentów	Celem rozwoju jest udowodnienie porównywalnego bezpieczeństwa i skuteczności poprzez ustalenie podobieństwa biologicznego
Badania porównywalności wyłącznie dla zmian w procesie wytwarzania podczas rozwoju (np. produkcja większych serii do badań klinicznych)	Kompleksowe badania porównywalności z lekiem referencyjnym
Pełne dane niekliniczne (farmakologia i toksykologia)	Ilość danych nieklinicznych zależna od wyniku badań jakościowych
Konwencjonalne badania kliniczne dla udowodnienia skuteczności i bezpieczeństwa we wszystkich deklarowanych wskazaniach klinicznych	Porównawcze badania kliniczne w celu wykluczenia istotnych klinicznie różnic
Badania zaprojektowane głównie w celu porównania z placebo lub obecną standardową terapią, wykorzystujące „twarde” punkty końcowe (np. skutki długoterminowe, śmiertelność, uszkodzenia struktury) i odpowiednia populacja pacjentów dla udowodnienia korzyści	Badania zaprojektowane głównie w celu udowodnienia równoważności klinicznej z lekiem referencyjnym, wykorzystujące punkty końcowe o dużej czułości w populacji, w której można wykryć związane z produktem różnice w działaniu klinicznym
Pozytywny bilans korzyści do ryzyka ustalany głównie na podstawie badań bezpieczeństwa i skuteczności w określonej populacji	Pozytywny bilans korzyści do ryzyka oparty na udowodnieniu podobieństwa biologicznego (z wykorzystaniem badań porównywalności).

Te same standardy jakości farmaceutycznej dla wszystkich leków

Firmy opracowujące leki w UE, w tym leki biologiczne biopodobne, muszą wykazać z wykorzystaniem zbioru danych, że lek jest wytwarzany zgodnie z ustalonymi standardami i że jest odpowiedni do planowanego zastosowania klinicznego (co określa się jako „jakość farmaceutyczną”).

Badania w celu udowodnienia jakości farmaceutycznej powinny dostarczyć szczegółowych danych na temat:

- ▶ charakterystyki strukturalnej i innych własności fizykochemicznych
- ▶ czystości (ślady pozostałości z procesu wytwarzania muszą być kontrolowane i nie mogą przekraczać dopuszczalnych poziomów)
- ▶ aktywności biologicznej
- ▶ substancji pomocniczych i materiałów wyjściowych
- ▶ mocy i postaci leku
- ▶ kontroli procesu wytwarzania (dla zapewnienia, że substancja czynna i produkt gotowy odpowiadają zatwierdzonym zakresom obecnym w specyfikacji technicznej)
- ▶ stabilności substancji czynnej i wyrobu gotowego w okresie ważności w określonych warunkach przechowywania.

Badania porównywalności: podstawa rozwoju leków biologicznych biopodobnych

Rozwój leku biologiczne biopodobnego opiera się w znacznym stopniu na „badaniach porównywalności” mających na celu ustalenie podobieństwa biologicznego do leku referencyjnego. Obejmują one kompleksowe porównania typu „head-to-head” leku biologicznego biopodobnego z lekiem referencyjnym (ryc. 5).

Porównywalność jest ustalana w sposób stopniowy, specyficzny dla każdego produktu (ryc. 5); wiedzę ze wstępnych badań porównywalności jakości¹ (krok 1) wykorzystuje się do określenia zakresu i rodzaju badań nieklinicznych (krok 2) i klinicznych² (krok 3) wymaganych w kolejnym etapie rozwoju, których celem jest zawsze wykluczenie różnic w działaniu klinicznym między lekiem biologicznym biopodobnym a lekiem referencyjnym.

Porównywalność jest ugruntowaną zasadą naukową z zakresu wiedzy regulacyjnej: kompleksowe porównawcze badania jakości dowodzą, że własności fizykochemiczne i aktywność biologiczna wykazują znaczne podobieństwo.

Porównawcze badania kliniczne i niekliniczne niezbędne dla rejestracji leku biologicznego biopodobnego wykluczają różnice, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność leku.

Krok 1. Porównawcze badania jakości

W badaniach in vitro porównywana jest struktura białka i jego funkcja biologiczna z wykorzystaniem czułych technik zdolnych do wykrywania niewielkich różnic o znaczeniu klinicznym między lekiem biologicznym biopodobnym a lekiem referencyjnym. Badania te są dużo bardziej czułe w wykrywaniu takich różnic niż badania kliniczne z uwagi na częstą zmienność wśród pacjentów uczestniczących w badaniach. Różnice mogące wpływać na bezpieczeństwo kliniczne, skuteczność lub immunogenność wymagają dalszych analiz (np. w porównawczych badaniach nieklinicznych lub klinicznych, krok 2 i 3).

Krok 2. Porównawcze badania niekliniczne

Te badania obejmują badania farmakodynamiczne in vitro, które dotyczą wiązania i aktywacji (lub hamowania) celów fizjologicznych oraz bezpośrednich efektów

fizjologicznych w komórkach. Badania farmakodynamiczne in vivo (na modelach zwierzęcych) przeprowadza się wyłącznie wówczas, gdy nie istnieje odpowiedni model in vitro. Badania toksykologiczne in vivo są wymagane tylko w niektórych przypadkach, na przykład, gdy lek biologiczny biopodobny jest wytwarzany w nowym rodzaju komórki lub organizmu lub kiedy postać leku zawiera nowe substancje pomocnicze, które nie były wcześniej stosowane.

Krok 3. Porównawcze badania niekliniczne

Celem badań na ludziach nie jest udowodnienie bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów, ponieważ zostały one już stwierdzone dla leku referencyjnego. Badania kliniczne są optymalizowane pod kątem potwierdzenia podobieństwa biologicznego i rozwiązania wszelkich wątpliwości, które mogły pozostać po wcześniejszych badaniach analitycznych lub funkcjonalnych.

Zatwierdzenie leków biologicznych biopodobnych opiera się na istniejącej wiedzy naukowej dotyczącej bezpieczeństwa i skuteczności leku referencyjnego zdobytej podczas jego stosowania w praktyce klinicznej, stąd wymagana jest mniejsza ilość danych klinicznych.

Z naukowego i regulacyjnego punktu widzenia nie jest konieczne powtarzanie całego klinicznego programu rozwoju leku referencyjnego. Oznacza to, że pacjenci i zdrowi ochotnicy nie będą poddawani zbędnym badaniom klinicznym.

nauką stosowaną od dziesięcioleci w wytwarzaniu leków z wykorzystaniem biotechnologii^{3,4,5}. Firmy produkujące leki biologiczne mogą przystosowywać lub ulepszać proces wytwarzania kilkukrotnie w trakcie komercyjnego życia produktu (np. zwiększając skalę produkcji). Porównanie serii przed zmianami i po zmianach w wytwarzaniu zapewnia jednolitość, a co za tym idzie brak zmian pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności.

Zmiana w procesie wytwarzania musi zawsze zostać zatwierdzona przez organy regulacyjne. Zakres badań porównywalności wymagany po zmianie w wytwarzaniu leku biologicznego będzie uzależniony od przewidywanego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leku. Najczęściej wystarczające są dane analityczne i funkcjonalne, a badania kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność nie są wymagane (tabela 5, scenariusz 1 i 2). Badania kliniczne są wymagane jedynie w przypadku, gdy przewidywany jest wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność (scenariusz 3).

Porównywalność: zasada naukowa stosowana rutynowo po zmianach w wytwarzaniu leków obecnych na rynku

Porównywalność nie jest nową koncepcją regulacyjną, ale ugruntowaną zasadą

Ryc. 5. Rozwój leku biologicznego biopodobnego jest porównywalny i postępuje stopniowo

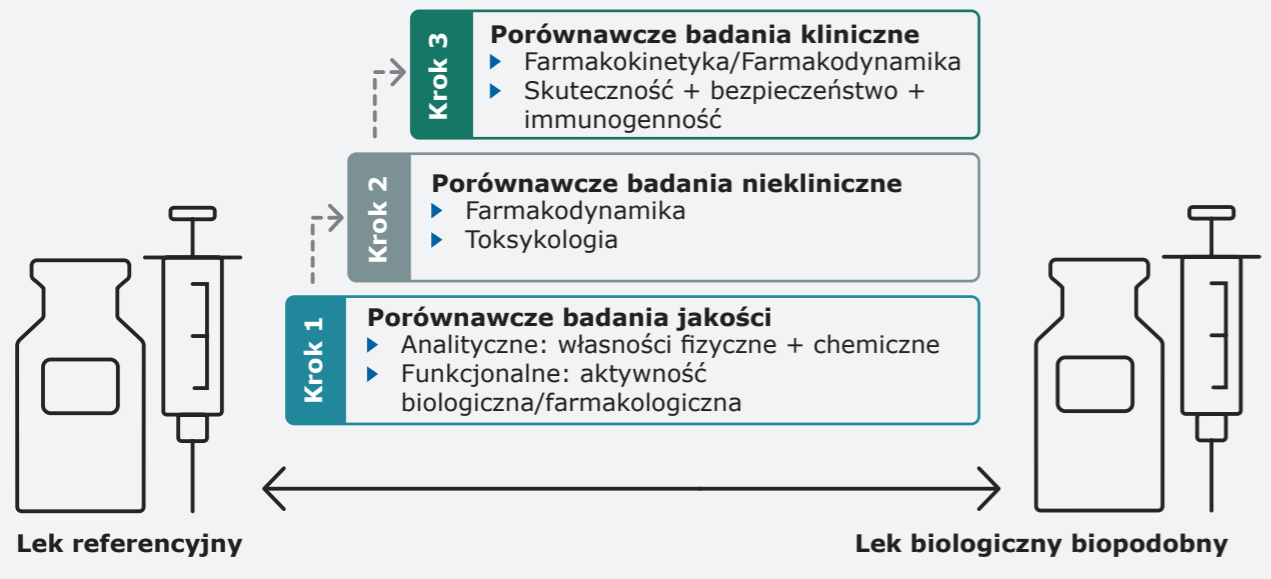


Tabela 5. Badania porównywalności wymagane po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania leku otrzymywanego z wykorzystaniem biotechnologii

Rodzaj zmiany w procesie wytwarzania	Przewidywany wpływ	Wymagane badania porównywalności
1. Zmiana drobna (np. dodanie bardziej czułej metody badania do charakteryzowania substancji czynnej)	Nie wpływa na jakość farmaceutyczną leku (brak wpływu na specyfikację produktu)	Ograniczone badania fizykochemiczne porównujące serie przed zmianą i po zmianie
2. Zmiana istotna (np. zmiany w systemie komórkowym wykorzystywanym do otrzymywania substancji czynnej)	Może wpływać na charakterystykę lub specyfikację produktu, ale nie przewiduje się, aby wpływała na bezpieczeństwo lub skuteczność	Kompleksowe badania fizykochemiczne i funkcjonalne in vitro
3. Zmiana poważna (np. pewne zmiany w recepturze leku)	Może wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność	Kompleksowe badania fizykochemiczne i badania funkcjonalne in vitro w razie potrzeby uzupełnione o badania niekliniczne i kliniczne

W przypadku większości powszechnie stosowanych leków biologicznych na rynku wprowadzono kilka zmian w procesie wytwarzania, które często powodują niewielkie różnice w stosunku do początkowo zatwierdzonej wersji stosowanej w badaniach klinicznych przedłożonych do zatwierdzenia.

Organy regulacyjne zgromadziły szerokie doświadczenie umożliwiające ocenę, czy takie różnice nie wpływają na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leku.

Badania porównawcze są zaprojektowane w celu potwierdzenia podobieństwa biologicznego i działania klinicznego

Porównanie leku biologicznego biopodobnego z lekiem referencyjnym obejmuje obszerne badania porównywalności w celu oceny ewentualnego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność. Takie podejście jest adekwatne do sytuacji, w której wprowadzono poważne zmiany w procesie wytwarzania leku otrzymywanego z wykorzystaniem biotechnologii (scenariusz 3 w tabeli 5).

Badania kliniczne dla leków biologicznych biopodobnych nie muszą obejmować wszystkich badań głównych przeprowadzonych dla leku referencyjnego w celu udowodnienia bezpieczeństwa i skuteczności u ludzi.

Porównawcze badania kliniczne są zaprojektowane specjalnie w celu wykluczenia istotnych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa i skuteczności między lekiem biologicznym biopodobnym a lekiem referencyjnym oraz potwierdzenia podobieństwa biologicznego.

Istnieją pewne podstawowe aspekty, które należy uwzględnić przy projektowaniu porównawczych badań klinicznych:

- ▶ Celem jest wykluczenie potencjalnych różnic związanych z produktem, które mogą wpływać na farmakokinetykę (PK), skuteczność lub bezpieczeństwo, w tym immunogenność.
- ▶ Badania PK należy przeprowadzić w jednolitej i wrażliwej populacji (zdrowi ochotnicy lub pacjenci) w celu wykrycia ewentualnych różnic między lekiem biologicznym biopodobnym a lekiem referencyjnym. Zdrowych ochotników można wybrać, jeżeli stanowią oni najodpowiedniejszą populację do wykrywania takich różnic i jeżeli powodem do obaw nie jest toksyczność leku.
- ▶ W celu porównania efektów farmakologicznych należy wybrać punkt końcowy o wysokiej czułości, który umożliwia wykrycie różnic specyficznych dla produktu.
- ▶ Punkty końcowe mierzące aktywność farmakodynamiczną („punkty końcowe dotyczące PD”) można stosować, gdy są dostępne i mają odpowiedni związek z efektem klinicznym. W wielu warunkach punkty końcowe są bardziej wrażliwe niż obserwacje kliniczne pod względem wykrywania potencjalnych różnic między lekiem biologicznym biopodobnym a lekiem referencyjnym. Punkty końcowe dotyczące PD opierają się zwykle na badaniach laboratoryjnych. Przykłady obejmują:
 - ▶ szybkość wlewu glukozy w badaniu metodą klamry glikemicznej (ang. „glucose clamp”) dla insulin biologicznych biopodobnych (zamiast pomiarów HbA1c lub długoterminowych skutków cukrzycy)
 - ▶ bezwzględną liczbę neutrofilii dla biologicznego biopodobnego czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (zamiast liczby poważnych zakażeń)
 - ▶ liczbę oocytów odzyskanych podczas zapłodnienia in vitro dla biologicznego biopodobnego hormonu folikulotropowego (zamiast ciąży lub żywych urodzeń)

- ▶ W przypadku braku odpowiednich punktów końcowych dotyczących PD wymagane jest zwykle badanie skuteczności klinicznej porównujące lek biologiczny biopodobny i lek referencyjny. To badanie powinno mieć odpowiednią moc, powinno być prowadzone metodą randomizacji, w grupach równoległych, najlepiej metodą podwójnie ślepej próby i powinno wykorzystywać punkty końcowe dotyczące skuteczności. Najlepiej, aby te punkty końcowe mierzyły aktywność farmakologiczną leku i były w mniejszym stopniu uzależnione od czynników związanych z pacjentem lub chorobą.
- ▶ Dla pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności należy wybrać odpowiednie granice równoważności. Granice te ustala się na podstawie wiedzy na temat skuteczności leku referencyjnego oraz na podstawie oceny klinicznej. Granice równoważności ustala się specjalnie dla analizowanego wskazania i zależnie od wybranego punktu końcowego. Powinny one reprezentować największą różnicę

w skuteczności, która nie miałaby znaczenia w praktyce klinicznej; różnice w leczeniu w tym zakresie byłyby zatem dopuszczalne ze względu na brak istotności klinicznej. Zasady wyboru granic równoważności nie dotyczą wyłącznie badań leków biologicznych biopodobnych: są one rutynowo stosowane w badaniach klinicznych przy porównywaniu alternatywnych metod leczenia lub porównywaniu tego samego leku przed zmianami i po zmianach w wytwarzaniu, które mogą wywoływać efekt kliniczny³.

- ▶ Podobnie jak w przypadku wszystkich badań klinicznych muszą zostać spełnione wymogi prawne (np. dobrej praktyki wytwarzania).

Zakres badań klinicznych wymaganych do zatwierdzenia zależy od kilku czynników, w tym czynników przedstawionych w tabeli 6.

Tabela 6. Czynniki wpływające na liczbę i rodzaje badań klinicznych, które należy przeprowadzić w celu rejestracji

Czynnik decydujący	Powód zmiany ilości/rodzaju danych
Złożoność cząsteczki i porównywalność dostępnych danych	Dla prostszych cząsteczek o ugruntowanym działaniu (np. filgrastym) i w przypadku wiarygodnych danych porównawczych dotyczących jakości, wystarczające może być porównanie efektu leku biologicznego biopodobnego i leku referencyjnego w badaniach PK i PD na zdrowych ochotnikach. W przypadku większych cząsteczek (np. przeciwciał monoklonalnych), nawet w przypadku dostarczenia wiarygodnych danych porównawczych dotyczących jakości i danych z badań in vitro, wymagane jest zwykle badanie porównawcze u pacjentów z wykorzystaniem konwencjonalnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności klinicznej.
Dostępność punktu końcowego dotyczącego PD skorelowanego ze skutecznością	Konwencjonalne punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej nie są na ogół wymagane, jeżeli punkt końcowy dotyczący PD jest skorelowany z korzyścią kliniczną.

Czynnik decydujący	Powód zmiany ilości/rodzaju danych
Zagrożenia dla bezpieczeństwa w przypadku leku referencyjnego lub klasy farmakologicznej	Dane dotyczące bezpieczeństwa są gromadzone w trakcie całego programu rozwoju klinicznego, również podczas badań PK i PD. Ilość danych zależy zwykle od rodzaju i nasilenia zagrożeń dla bezpieczeństwa stwierdzonych w przypadku leku referencyjnego. W zasadzie można przewidywać, że działania niepożądane związane z działaniem farmakologicznym będą występowały z podobną częstością dla leku biologicznego biopodobnego i leku referencyjnego, jeżeli porównawcze dane funkcjonalne, analityczne, dotyczące PK, PD i skuteczności są silne.
Potencjalna immunogenność	Badania analityczne są pierwszym etapem w ocenie potencjalnej immunogenności. Do ich uzupełnienia wymagane są na ogół badania kliniczne dotyczące immunogenności; badania na zwierzętach mają ograniczoną wartość w przewidywaniu odpowiedzi odpornościowej u ludzi.
Możliwość ekstrapolacji na inne wskazania	Wskazania dla leku referencyjnego mogą zostać zatwierdzone dla leku biologicznego biopodobnego przy braku szczegółowych danych klinicznych wygenerowanych dla leku biologicznego biopodobnego („ekstrapolacja wskazań”). Jest to akceptowalne, jeżeli wszystkie dostępne dowody naukowe z badań porównywalności potwierdzają podobieństwo biologiczne i mogą dotyczyć określonych aspektów „ekstrapolowanego” wskazania (np. mechanizmu działania, potencjalnie unikalnych aspektów dotyczących bezpieczeństwa lub immunogenności). Ekstrapolacja danych na inne wskazania jest zawsze poparta wiarygodnymi badaniami fizykochemicznymi i badaniami in vitro w celu oceny wszystkich możliwych mechanizmów działania.

Immunogenność

Immunogenność jest zawsze analizowana w przypadku leków biologicznych^{6,7}. Dzieje się tak ze względu na naturalną zdolność białek i innych leków biologicznych do wywoływania niepożądanego odpowiedzi odpornościowej, która w rzadkich przypadkach może spowodować poważne działania niepożądane (np. anafilaksję lub opóźnioną reakcję nadwrażliwości) lub zmniejszenie skuteczności.

Podstawowe kwestie dotyczące potencjalnej immunogenności leków biologicznych

Pomimo że immunogenność może stanowić potencjalny problem w przypadku wszystkich leków biologicznych, istnieje kilka ważnych kwestii, które należy rozważyć:

Immunogenność sama w sobie nie stanowi zagrożenia dla bezpieczeństwa

Poważne reakcje związane z nasiloną odpowiedzią układu immunologicznego są bardzo rzadkie i najczęściej odpowiedzi układu immunologicznego przeciw leкови biologicznemu nie jest związana z efektami klinicznymi (np. przeciwciała przeciwkowe mogą się pojawiać przejściowo).

Charakter odpowiedzi odpornościowej zależy od wielu czynników

Immunogenność może być zależna od własności produktu (np. mogą wystąpić zmiany w strukturze białka podczas nieprawidłowego przechowywania lub transportu albo białka mogą tworzyć agregaty), ale także od czynników związanych z leczeniem (np. ryzyko może być różne w przypadku podawania podskórnego i dożylnego lub w przypadku podawania ciągłego

i podawania okresowego) oraz od czynników związanych z pacjentem i chorobą (np. wieku, profilu genetycznego i immunologicznego lub jednocześnie stosowanych leków).

Szkodliwa immunogenność po zmianach w wytwarzaniu lub po zmianie leku jest mało prawdopodobna

Wiele leków biologicznych przeznaczonych jest do długotrwałego leczenia chorób przewlekłych i w związku z tym z upływem czasu pacjent może otrzymywać leki biologiczne nieznacznie różniące się od siebie.

Doświadczenie wskazuje, że szkodliwa immunogenność po zmianie w procesie wytwarzania leku biologicznego jest mało prawdopodobna, ponieważ badania porównywalności dowodzą, że seria z nowego procesu ma tę samą jakość i nie zawiera zanieczyszczeń lub agregatów mogących indukować immunogenność⁸.

Nie ma także powodu, aby sądzić, że szkodliwej immunogenności należy oczekiwać po zmianie leku na inny lek biologiczny wykazujący znaczne podobieństwo⁸.

Immunogenność po wprowadzeniu leku do obrotu jest zawsze monitorowana

Immunogenność leków biologicznych po wprowadzeniu leku na rynek jest zawsze monitorowana przez organy regulacyjne. Jest to szczególnie istotne dla poznania rzadkich reakcji odpornościowych, które można wykryć dopiero po długotrwałym okresie obserwacji u większej liczby pacjentów.

Dane dotyczące immunogenności wymagane do rejestracji leku biologicznego biopodobnego

Badania kliniczne dotyczące immunogenności leków biologicznych są na ogół wymagane. W przypadku przeciwciał monoklonalnych są one zawsze wymagane ze względu na większą trudność w przewidywaniu częstości występowania niepożądanego immunogenności, charakterystyki odpowiedzi układu

immunologicznego lub skutków klinicznych. Takie badania dotyczą zarówno reakcji krótkotrwałych (np. związanych z wlewem), jak i długotrwałych (np. opóźnionych odpowiedzi wynikających z rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej).

Dane dotyczące immunogenności wymagane do rejestracji leku obejmują częstość występowania, miano i utrzymywanie się przeciwciał przeciw leкови biologicznemu (ADA), oznaczenia poziomu neutralizacji (ze względu na to, że przeciwciała neutralizujące mogą osłabiać działanie leku), ocenę wpływu klinicznego i pomiary w celu zarządzania potencjalnym ryzykiem immunogenności (np. specjalne monitorowanie reakcji immunologicznych lub jednoczesne stosowanie leków łagodzących reakcję na wlew).

Ogólnie ilość i rodzaj danych zależy od kilku czynników, w tym:

- ▶ rodzaju leku biologicznego i jego planowanego zastosowania
- ▶ charakterystyki produktu: znaczna większość badań dotyczących immunogenności koncentruje się na tym, jak różnice na poziomie produktu mogą wpływać na odpowiedź układu immunologicznego. Obejmują one analizę zmian w strukturze lub niewielkiej zmienności w białku (mikrozmienność) lub sposobu, w jaki może następować agregacja białek z powodu składników pochodzących z formulacji lub opakowania.
- ▶ dotychczasowa wiedza na temat immunogenności: dla leków biologicznych o niskim profilu immunogenności (np. filgrastym) u pacjentów na ogół często wykonuje się oznaczenie przeciwciał na początku i po zakończeniu badania klinicznego, przy krótszym okresie obserwacji i rutynowych środkach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu zarządzania potencjalnym ryzykiem. W przypadku, gdy zaobserwowano istotne klinicznie odpowiedzi immunologiczne (np. epoetyny) badanie immunogenności jest wykonywane częściej, obserwacja pacjentów trwa dłużej, z intensywniejszym monitoringiem klinicznym i mogą być konieczne specjalne badania po rejestracyjnej.

Ekstrapolacja

Jeżeli lek biologiczny biopodobny wykazuje znaczne podobieństwo do leku referencyjnego i ma porównywalne bezpieczeństwo i skuteczność w jednym wskazaniu terapeutycznym, dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności można ekstrapolować na inne wskazania zatwierdzone dla leku referencyjnego. Oznacza to konieczność przeprowadzenia mniejszej liczby badań klinicznych lub brak konieczności prowadzenia tych badań dla leku biologicznego biopodobnego w niektórych wskazaniach. Ekstrapolacja jest zawsze poparta dowodami naukowymi wygenerowanymi w wiarygodnych badaniach porównywalności (analizach jakościowych, badaniach nieklinicznych i klinicznych).

Ekstrapolacja jest ugruntowaną zasadą naukową stosowaną od wielu lat, na przykład w przypadku wprowadzania istotnych zmian w procesie wytwarzania leku biologicznego z kilkoma zatwierdzonymi wskazaniami (np. wprowadzenie nowego miejsca wytwarzania lub opracowanie nowej formacji). Potencjalny wpływ tych zmian na działanie kliniczne leku biologicznego jest poddawany uważnej ocenie w badaniach porównywalności (głównie badaniach jakości i in vitro). Jeżeli wymagane są badania kliniczne, są one prowadzone w jednym istotnym wskazaniu i na podstawie tych wszystkich danych możliwa jest na ogół ekstrapolacja na inne wskazania.

Ekstrapolacja nie jest nową koncepcją, ale ugruntowaną zasadą naukową stosowaną rutynowo w przypadku wprowadzania istotnych zmian w procesie wytwarzania leków biologicznych z kilkoma zatwierdzonymi wskazaniami.

W większości przypadków organy regulacyjne zatwierdzają zmiany w procesie wytwarzania na podstawie badań porównywalności i nie jest konieczne powtarzanie badań klinicznych dla wszystkich wskazań.

Kryteria dla ekstrapolacji

Przed zarejestrowaniem wskazania dla leku biologicznego biopodobnego na podstawie ekstrapolowanych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności należy uwzględnić kilka ważnych kwestii. Obejmują one:

Mechanizm działania

Mechanizm działania substancji czynnej powinien być związany z udziałem tych samych receptorów zarówno we wskazaniu początkowym, jak i wskazaniu ekstrapolowanym.

Jeżeli mechanizm działania substancji czynnej jest złożony i obejmuje wiele receptorów lub miejsc wiązania (co często ma miejsce w przypadku przeciwciał monoklonalnych) określenie wpływu każdego receptora lub miejsca wiązania w każdym wskazaniu może być trudne. W tym przypadku konieczne będą dodatkowe badania (niekliniczne lub kliniczne) w celu udowodnienia, że lek biologiczny biopodobny i lek referencyjny będą się zachowywały podobnie w ekstrapolowanym wskazaniu.

Odpowiednia populacja badana

Kompleksowe badania porównywalności muszą dowieść, że lek biologiczny biopodobny wykazuje znaczne podobieństwo do leku referencyjnego (z wykorzystaniem danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i immunogenności) w podstawowym wskazaniu w populacji, w której można wykryć potencjalne różnice w działaniu klinicznym.

Ekstrapolacja w różnych warunkach klinicznych

Dane z konkretnego wskazania (np. reumatoidalnego zapalenia stawów) mogą nie dotyczyć bezpośrednio, pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności, wskazania należącego do innego obszaru terapeutycznego, gdzie mechanizm działania, dawkowanie lub farmakokinetyka mogą być

inne (np. onkologia). W tym przypadku mogą być konieczne dodatkowe badania.

Ekstrapolacja danych dotyczących bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa można ekstrapolować dopiero po ustaleniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa dla leku biologicznego biopodobnego w jednym wskazaniu terapeutycznym. Po udowodnieniu porównywalności na poziomie strukturalnym, funkcjonalnym, farmakokinetycznym i farmakodynamicznym i w przypadku porównywalnej skuteczności można oczekiwać, że reakcje niepożądane związane z działaniem farmakologicznym leku biologicznego biopodobnego będą takie same i będą występowały z podobną częstością.

Ekstrapolacja danych dotyczących immunogenności

Ekstrapolacja danych dotyczących immunogenności nie jest automatyczna, ponieważ zawsze wymaga uzasadnienia. Dzieje się tak, ponieważ immunogenność jest uzależniona od więcej niż jednej cechy związanej z lekiem. Należy także uwzględnić czynniki dotyczące pacjentów (wiek, stan układu immunologicznego), choroby (choroby współistniejące, jednocześnie stosowane leki) lub czynniki związane z leczeniem (droga podania, długość ekspozycji).

Kryteria naukowe dla ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa są poparte ponad 10-letnim doświadczeniem w zakresie bezpiecznego i skutecznego stosowania leków biologicznych biopodobnych w UE.

Ekstrapolacja jest także poparta obszernym doświadczeniem organów regulacyjnych w rutynowej ocenie zmian w procesie wytwarzania leków biologicznych, najczęściej bez konieczności powtarzania badań klinicznych we wszystkich wskazaniach.

Lekarze przepisujący leki mogą bez wahania stosować leki biologiczne (w tym leki biologiczne biopodobne) we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach, ponieważ wszystkie zatwierdzone wskazania dla leku są uzgodnione na podstawie dowodów naukowych.

Bezpieczeństwo leków biologicznych biopodobnych

Ogólne kwestie dotyczące bezpieczeństwa dla leków biologicznych biopodobnych

Od czasu wprowadzenia pierwszego leku biologicznego do zastosowania klinicznego w 2006 r. w UE coraz więcej leków biologicznych biopodobnych jest rejestrowanych oraz bezpiecznie stosowanych.

Poza reakcjami natury immunologicznej większość działań niepożądanych leków (ADR) można przewidywać na podstawie działania farmakologicznego i występują one zarówno w przypadku leku referencyjnego, jak i biologicznego biopodobnego (np. wysoki poziom hemoglobiny w przypadku epoetyn). Spośród ponad [25 leków biologicznych biopodobnych](#) zarejestrowanych do tej pory w UE żaden nie został wycofany ani wstrzymany z powodu bezpieczeństwa lub skuteczności.

W ciągu ostatnich 10 lat system monitorowania zagrożeń dla bezpieczeństwa farmakoterapii w UE nie wykrył żadnych istotnych różnic pod względem charakteru, ciężkości lub częstości działań niepożądanych między lekami biologicznymi biopodobnymi a ich lekami referencyjnymi.

Monitorowanie bezpieczeństwa dla wszystkich leków biologicznych, w tym leków biologicznych biopodobnych

Mocne podstawy prawne dla ochrony bezpieczeństwa pacjentów

UE ma ugruntowany system monitorowania, zgłaszania, oceny i zapobiegania działaniom niepożądanym dla wszystkich leków, w tym wszystkich leków biologicznych. Urzędy na bieżąco oceniają bilans korzyści do ryzyka

dla wszystkich leków i podejmują niezbędne działania regulacyjne (np. wprowadzenie nowych ostrzeżeń w drukach informacyjnych produktów lub ograniczenie zastosowania) dla ochrony zdrowia publicznego.

Jednakowe monitorowanie bezpieczeństwa dla wszystkich leków biologicznych

Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych biopodobnych odbywa się według tych samych wymogów jak w przypadku wszystkich leków biologicznych¹⁰. Brak jest specjalnych wymagań wyłącznie dla leków biologicznych biopodobnych.

Plan zarządzania ryzykiem

Firmy ubiegające się o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE muszą przedłożyć plan zarządzania ryzykiem (RMP) dla każdego nowego leku, w tym leków biologicznych. RMP, który jest dostosowany do każdego produktu, obejmuje plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i środki minimalizacji ryzyka w celu rozpoznawania, opisywania i minimalizowania ważnych zagrożeń związanych z lekiem. RMP dla leku biologicznego biopodobnego jest oparty na wiedzy i doświadczeniu zdobytym dla leku referencyjnego.

Dla wszystkich leków zatwierdzonych w UE, poza warunkami stosowania opisanymi w drukach informacyjnych produktu w celu zarządzania określonym ryzykiem mogą być konieczne dodatkowe środki (np. broszury edukacyjne, karty ostrzegawcze dla pacjentów lub włączenie pacjentów do rejestrów). Kiedy dodatkowy środek jest stosowany w odniesieniu do leku referencyjnego (np. materiały edukacyjne), należy go uwzględnić także dla leku biologicznego biopodobnego.

Badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu

Badania po rejestracyjne umożliwiają monitorowanie znanych zagrożeń, a także umożliwiają wykrywanie rzadkich niepożądanych działań leku, które występują dopiero w przypadku leczenia dużej liczby pacjentów przez długi okres. Dlatego w momencie zatwierdzania organy regulacyjne mogą nałożyć na firmę obowiązek przeprowadzenia badania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. post-authorisation safety study, PASS). Zobowiązuje to także wytwórcę do zarejestrowania badania w ogólnodostępnym rejestrze PAS dla UE: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kryteria decydujące o tym, czy wymagane jest po rejestracyjne badanie bezpieczeństwa są takie same dla wszystkich leków, w tym dla leków biologicznych biopodobnych i leków referencyjnych. W przypadku żądania przeprowadzenia PASS dla leku referencyjnego będzie ono także zwykle wymagane dla leku biologicznego biopodobnego.

Gromadzenie spontanicznych zgłoszeń niepożądanych działań leków i przedkładanie PSUR

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, firmy wprowadzające leki biologiczne biopodobne do obrotu muszą gromadzić wszystkie zgłoszenia niepożądanych działań leków i przedkładać do organów regulacyjnych raporty okresowe o bezpieczeństwie (PSUR). Organ regulacyjny dokonują przeglądu zgłoszeń pod kątem wszelkich sygnałów wskazujących na ewentualne działania niepożądane. W przypadku podejrzenia takiego sygnału jest on oceniany przez komitety naukowe EMA, które decydują, czy konieczne jest podjęcie działań.

Dodatkowe monitorowanie i czarny trójkąt

Wszystkie nowe leki są uważnie monitorowane po wprowadzeniu na rynek. Leki biologiczne zarejestrowane po 1 stycznia 2011 r. podlegają tak zwanemu „dodatkowemu monitorowaniu” i są umieszczone w wykazie leków

podlegających „dodatkowemu monitorowaniu”. Wykaz ten obejmuje leki dopuszczone do obrotu w UE, które są monitorowane ze szczególną uwagą przez organy regulacyjne, na przykład z uwagi na fakt, że substancja czynna jest nowa na rynku lub istnieją ograniczone dane na temat jej długotrwałego stosowania. W tym przypadku są one monitorowane ze szczególną uwagą w ciągu kilku pierwszych lat po udzieleniu zezwolenia.



Symbol czarnego trójkąta identyfikuje leki podlegające dodatkowemu monitorowaniu. Jest on umieszczony w ChPL i ulotce dla pacjenta wraz ze zdaniem:

„Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany.”

Dodatkowe monitorowanie zachęca personel medyczny i pacjentów do zgłaszania wszelkich podejrzeń niepożądanych działań leku dla nowych leków. Umożliwia to szybkie rozpoznanie i analizę informacji o lekach, wzbogacając wiedzę uzyskaną podczas badań klinicznych. Jeżeli lek biologiczny (lub biologiczny biopodobny) jest oznakowany czarnym trójkątem, nie musi to oznaczać, że są z nim związane dodatkowe zagrożenia dla bezpieczeństwa.

Monitorowanie długoterminowych lub opóźnionych działań niepożądanych

Monitorowanie bezpieczeństwa długoterminowych lub opóźnionych zdarzeń dla leków biologicznych przebiega według tych samych zasad jak w przypadku leków o małych cząsteczkach. Wykrywanie i opisywanie długoterminowych niepożądanych działań leków biologicznych jedynie z wykorzystaniem zgłoszeń spontanicznych może jednak być trudne. Dlatego w niektórych przypadkach mogą być konieczne dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (na przykład włączenie pacjentów do rejestrów).

Identyfikowalność: znaczenie identyfikacji leków biologicznych według nazwy handlowej i numeru serii

Ważnym wymaganiem w zakresie monitorowania bezpieczeństwa wszystkich leków biologicznych jest potrzeba identyfikowalności produktu i serii w trakcie stosowania klinicznego i na wszystkich poziomach w łańcuchu dostaw¹⁰. Obejmuje ono czas od zwolnienia przez wytwórcę i przejście przez cały łańcuch dystrybucji do podania leku pacjentowi.

Prawo UE wymaga, aby każdy lek miał nazwę własną (nazwę handlową lub nazwę marki) wraz z nazwą substancji czynnej (tzn. międzynarodową nazwą leku [INN], przypisywaną przez WHO).

Do celów identyfikacji i śledzenia leków biologicznych w UE, leki muszą być rozróżniane przez nazwę handlową i numer serii. Jest to szczególnie istotne w razie występowania na rynku więcej niż jednego leku z tą samą INN. Gwarantuje to - zgodnie z wymogami UE dotyczącymi zgłaszania działań niepożądanych - prawidłową identyfikację leku w przypadku pojawienia się jakichkolwiek zagrożeń dla

W jaki sposób osoby z personelu medycznego mogą poprawić nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla leków biologicznych:

- ▶ *ważne jest, aby osoby z personelu medycznego zapisywały nazwę handlową i numer serii leku na wszystkich poziomach, w tym podczas wydawania leku i podania go pacjentowi.*
- ▶ *osoby zapisujące lek powinny umieścić na receptce nazwę handlową leku.*
- ▶ *osoby z personelu medycznego powinny pamiętać o podaniu nazwy handlowej i numeru serii w przypadku podejrzenia niepożądanych działań leku, zgodnie z lokalną praktyką i krajowymi przepisami.*

bezpieczeństwa (lub immunogenności) specyficznych dla produktu.

Osoby z personelu medycznego odgrywają zasadniczą rolę w przyczynianiu się do poznania profilu bezpieczeństwa leku w trakcie stosowania klinicznego. Leki biologiczne są zatwierdzane na podstawie akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i powinny być stosowane zgodnie z zaleceniami w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. W przypadku stwierdzenia podejrzanego ADR dla leku biologicznego personel medyczny powinien go zgłosić, pamiętając o podaniu nazwy handlowej i numeru serii leku. Ważne jest, aby osoby z personelu medycznego zgłaszały wszelkie podejrzanym ADR leku biologicznego biopodobnego, nawet gdy reakcja jest już wymieniona w ChPL dla leku referencyjnego.

W przypadku leku biologicznego jego nazwa handlowa, INN i numer serii znajduje się na opakowaniu produktu. W ChPL umieszczono stwierdzenie przypominające osobom z personelu medycznego o konieczności wyraźnego zapisywania nazwy handlowej i numeru serii w dokumentacji medycznej pacjentów.

- ▶ *w przypadku wydawania leku w ogólnodostępnej aptece nazwę handlową i numer serii leku biologicznego należy także podać pacjentowi.*
- ▶ *jeżeli u pacjenta następuje zmiana leku z jednego leku biologicznego na inny z tą samą substancją czynną, ważne jest, aby zapisać nazwę handlową i numer serii dla każdego z tych leków.*
- ▶ *osoby z personelu medycznego powinny się kontaktować z krajowymi organami regulacyjnymi ds. leków, aby uzyskać poradę na temat zgłaszania działań niepożądanych.*

Dane zawarte w szczegółowej informacji o leku i sprawozdaniach oceniających EMA dla leków biologicznych biopodobnych

Dane dotyczące zalecenia stosowania leku: charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

ChPL w UE zawiera informacje i zalecenia umożliwiające osobom z personelu medycznego przepisywanie leku i udzielanie pacjentom porad dotyczących jego stosowania.

Punkt 5.1 (własności farmakodynamiczne) w ChPL określa lek, jako biologiczny biopodobny poprzez następujące określenie:

[Nazwa własna] jest produktem leczniczym biologicznym biopodobnym. Szczegółowa informacja jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

W UE ChPL dla leku biologicznego biopodobnego jest ujednolicona z ChPL dla leku referencyjnego. W ChPL dla leku biologicznego biopodobnego podana jest nazwa substancji czynnej (tj. INN), a nie nazwa handlowa leku referencyjnego. Szczegółowe dane z badań leku biologicznego biopodobnego oraz nazwa handlowa leku referencyjnego znajdują się w sprawozdaniu oceniającym EMA, dostępnym na stronie internetowej EMA.

Lek biologiczny biopodobny może zostać zarejestrowany dla niektórych lub wszystkich zarejestrowanych wskazań leku referencyjnego, ponieważ firma może postanowić, aby nie ubiegać się o wszystkie wskazania leku referencyjnego. Osoby z personelu medycznego powinny sprawdzić, czy lek biologiczny biopodobny jest zarejestrowany w określonym wskazaniu.

Kiedy firma nie ubiega się o wszystkie wskazania dla leku referencyjnego, dane dotyczące skuteczności dla dodatkowych wskazań nie są umieszczone w ChPL dla leku biologicznego biopodobnego, ale zawiera ona dane dotyczące bezpieczeństwa.

Dane dotyczące podobieństwa biologicznego: publikowane w sprawozdaniu oceniającym

Dla każdego leku zarejestrowanego przez EMA, w tym leków biologicznych biopodobnych, EMA publikuje grupę dokumentów określanych jako europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR). Poza drukami informacyjnymi dla produktu obowiązującymi w UE (ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta) dokumenty EPAR zawierają sprawozdania oceniające dotyczące oceny naukowej leku w momencie rejestracji i w przypadku wprowadzenia istotnych zmian (np. dodania nowego wskazania).

Szczegółowe dane na temat rozwoju nowego leku biologicznego biopodobnego i badań porównywalności wykazujących podobieństwo biologiczne przedstawiono w sprawozdaniach oceniających. Zawierają one informacje na temat porównywalności analitycznej, funkcjonalnej, farmakokinetyki, porównywalności klinicznej i immunogenności. W stosownych przypadkach sprawozdanie oceniające zawiera także uzasadnienie naukowe dotyczące ekstrapolacji danych.

Do kwietnia 2017 r. do stosowania w UE za pośrednictwem EMA zarejestrowanych zostało ponad 25 leków biologicznych biopodobnych. Dotyczące ich sprawozdania znajdują się na stronie internetowej EMA, oraz na stronie docelowej każdego leku, w zakładce „assessment history” (historia oceny).

Konsekwencje dostępności leków biologicznych biopodobnych

Po upływie okresu ochrony rynkowej leku referencyjnego (zwykle 10 lat) firmy mogą wprowadzać do obrotu zarejestrowane leki biologiczne biopodobne. Na ogół przewiduje się, że leki biologiczne biopodobne zostaną wprowadzone na rynek w niższej cenie niż lek referencyjny. Oczekuje się, więc że będą tańsze dla systemów opieki zdrowotnej w UE. Wynika to po części z indywidualnego programu rozwoju, który korzysta z wiedzy naukowej zgromadzonej dla leku referencyjnego, unikając w ten sposób zbędnego powtarzania badań nieklinicznych i klinicznych. Może to także wynikać z większej konkurencji na rynku.

Ponad 10-letnie doświadczenie¹¹ wskazuje, że konkurencja wśród leków biologicznych biopodobnych może być korzystna dla systemów opieki zdrowotnej w UE, ponieważ przewiduje się, że dostępność większej liczby alternatywnych metod leczenia poprawi dostęp pacjentów do leków biologicznych o udowodnionej jakości farmaceutycznej.

Wymiennność, zamiana i substytucja (ang. Interchangeability, switching and substitution): Obowiązki EMA i państw członkowskich

Definicje

W kontekście leków biologicznych biopodobnych i leków referencyjnych ważne jest, aby personel medyczny znał terminologię odnoszącą się do praktyk wymienności i substytucji w UE.

Wymiennność oznacza możliwość zamiany jednego leku na inny, który zgodnie z przewidywaniami będzie miał takie samo działanie kliniczne. Może to oznaczać zastąpienie produktu referencyjnego lekiem biologicznym biopodobnym (lub vice versa) lub zastąpienie jednego leku biologicznego biopodobnego innym. Zastąpienia można dokonać na drodze:

- ▶ **zamiany (switching)**, kiedy osoba przepisująca lek decyduje o zamianie jednego leku na inny o tym samym przeznaczeniu terapeutycznym.
- ▶ **substytucji (substitution) (automatycznej)**, która jest praktyką wydawania jednego leku zamiast innego równoważnego i wymiennego na poziomie apteki bez konsultacji z lekarzem zlecającym lek.

Obowiązki EMA i państw członkowskich

Kiedy EMA dokonuje przeglądu naukowego leku biologicznego biopodobnego, oceny nie obejmują zaleceń dotyczących tego, czy lek biologiczny biopodobny jest wymienny w stosunku do leku referencyjnego, a co za tym idzie, czy można dokonać zamiany lub substytucji leku referencyjnego lekiem biologicznym biopodobnym.

Decyzja dotycząca tego, czy dozwolone jest wymienne stosowanie i substytucja

referencyjnego leku biologicznego i leku biologicznego biopodobnego jest podejmowana na poziomie krajowym. Informacje na temat oceny naukowej przeprowadzanej przez komitety naukowe EMA są dostępne na stronie internetowej EMA i mogą być wykorzystywane ww celu uzasadnienia podejmowanych decyzji.

W UE, praktyki dotyczące przepisywania leków i zalecenia dla przepisujących leki należą do odpowiedzialności państw członkowskich, które posiadają obowiązujące niezbędne ramy prawne, wydają regulacje, wytyczne i porady w obszarze swoich kompetencji. Podobnie jak w przypadku innych leków personel medyczny powinien ostrożnie dokonywać wyboru zalecanego leku, z uwzględnieniem wywiadu chorobowego pacjenta.

Informacje dotyczące praktyk przepisywania leków lub wymienności mogą być dostępne za pośrednictwem krajowych organów właściwych w danym państwie członkowskim (wykaz znajduje się na stronie internetowej EMA).

Wszelkie decyzje dotyczące zamiany leku powinny być podejmowane po konsultacji lekarza zalecającego lek z pacjentem i powinny uwzględniać politykę danego państwa dotyczącą przepisywania i stosowania leków biologicznych.

Przekazywanie pacjentom informacji na temat leków biologicznych biopodobnych

W razie pytań pacjentów, czy dany lek biologiczny jest lekiem biologicznym biopodobnym personel medyczny może znaleźć te informacje w punkcie 5.1 ChPL. Ulotka dla pacjenta, która zawiera podstawowe zalecenia dla pacjentów dotyczące właściwego stosowania leku nie zawiera wzmianki na temat podobieństwa biologicznego, ponieważ jest ono związane wyłącznie z drogą rozwoju leku, a nie jego stosowaniem.

Jeżeli pacjenci otrzymujący leki biologiczne biopodobne w warunkach klinicznych (np. w szpitalu) chcą uzyskać informacje na temat leku biologicznego biopodobnego, mogą poprosić osoby z personelu medycznego o ulotkę dla pacjenta. Mogą też pobrać ją ze [strony internetowej EMA](#).

Co do pytań pacjentów dotyczących tego, co to jest lek biologiczny biopodobny i w jaki sposób zagwarantowane jest bezpieczeństwo i skuteczność, pacjenci mogą zapoznać się z dokumentem zawierającym pytania i odpowiedzi¹² opracowanym w zrozumiałym dla pacjentów języku, dostępnym na [stronie internetowej Komisji Europejskiej](#).

Kiedy EMA rejestruje nowy lek, Agencja publikuje także podsumowanie dla ogółu społeczeństwa z wyjaśnieniem, dlaczego lek jest zarejestrowany w UE. Te podsumowania (zwane „podsumowaniami EPAR”) są dostępne na stronie docelowej każdego leku na stronie internetowej EMA w postaci dokumentów zawierających pytania i odpowiedzi we wszystkich językach urzędowych UE. Dostęp do podsumowań EMA dla leków biologicznych biopodobnych można uzyskać wyszukując nazwę leku na stronie internetowej EMA. Bieżący wykaz podsumowań EPAR dla wszystkich leków biologicznych biopodobnych znajduje się też [na stronie internetowej EMA](#).

Niektóre krajowe organy regulacyjne również udzielają informacji na temat leków biologicznych biopodobnych w lokalnym języku.

Wpływ UE na regulacje dotyczące leków biologicznych biopodobnych na świecie

Regulacje UE dotyczące leków biologicznych biopodobnych ukształtowały rozwój tych leków w skali globalnej, poprzez ustanowienie podstawowych zasad będących podstawami do rozwoju leków biologicznych biopodobnych w innych obszarach świata ustanawiających ścisłe regulacje prawne.

W USA wymagania dotyczące zatwierdzania leków biologicznych biopodobnych przez FDA są oparte na tym samym uzasadnieniu naukowym jak w UE, chociaż szczegółowe wymagania dotyczące danych między dwoma tymi regionami mogą być różne z uwagi na różnice w ramach prawnych. Inne międzynarodowe organy regulacyjne, takie jak australijska TGA, stosują zasady ustanowione w ustawodawstwie UE do rozwoju i opracowania leków biologicznych biopodobnych.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała własne wytyczne dla leków biologicznych biopodobnych (określanych jako „podobne produkty bioterapeutyczne”, SBP) i biologicznych biopodobnych przeciwciał monoklonalnych. Mają one na celu przekazanie wytycznych dla organów regulacyjnych na świecie. Wytyczne WHO zawierają wiele zasad naukowych wykorzystywanych przez EMA i jej komitety naukowe w wytycznych UE, ponieważ eksperci UE mieli duży udział na opracowanie wytycznych WHO.

EMA nadal dzieli się z innymi organami regulacyjnymi na świecie obszernymi doświadczeniami zebranymi w UE na temat leków biologicznych biopodobnych i uczestniczy w wielu międzynarodowych forach, takich jak International Pharmaceutical Regulators Forum.

Piśmiennictwo

1. Europejska Agencja Leków: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev.1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Dostęp 6 marca 2017 r.
2. Europejska Agencja Leków: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Dostęp 6 marca 2017 r.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111-7.
4. Europejska Agencja Leków: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Dostęp 6 marca 2017 r.
5. Europejska Agencja Leków: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Dostęp 6 marca 2017 r.
6. Europejska Agencja Leków: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Dostęp 6 marca 2017 r.
7. Europejska Agencja Leków: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Dostęp 6 marca 2017 r.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-6.
10. Europejska Agencja Leków: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Dostęp 14 marca 2017 r.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=8854. Dostęp 10 kwietnia 2017 r.
12. Komisja Europejska: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=9066. Dostęp 6 marca 2017 r.

Skróty

ADA	Przeciwciało przeciwciałowe (ang. Anti-drug antibody)
ADR	niepożądane działanie leku (ang. Adverse drug reaction)
BMWP	Grupa Robocza ds. Leków Biologicznych biopodobnych (ang. Biosimilar Working Party) (grupa robocza EMA złożona z ekspertów UE w dziedzinie leków biologicznych biopodobnych)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) (Komitet naukowy EMA utworzony przez ekspertów UE, którzy dokonują przeglądu i wydają zalecenia dotyczące wprowadzenia produktu do obrotu)
DNA	Kwas dezoksyrybonukleinowy
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European public assessment report)
EU PAS Register	Rejestr badań po rejestracyjnych w UE
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) (organ regulacyjny ds. leków w USA)
GMP	Dobra praktyka wytwarzania
INN	Nazwa międzynarodowa leku (ang. international non-proprietary name)
PASS	Po rejestracyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa (ang. Post-authorisation safety study)
PD	Farmakodynamika
B	Farmakokinetyka
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee) (komitet naukowy EMA utworzony przez ekspertów UE w dziedzinie bezpieczeństwa leków)
PSUR	raport okresowy o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
SBP	Produkty podobne do środków bioterapeutycznych (ang. Similar biotherapeutic products) (termin WHO na określenie leków biologicznych biopodobnych)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
TGA	Therapeutic Goods Administration (australijski organ regulacyjny ds. leków)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Słowniczek*

Przeciwciała przeciwlkowe	Przeciwciała wytwarzane przez układ immunologiczny przeciw substancji czynnej (szczególnie dużej cząsteczce, takiej jak białko). ADA mogą spowodować utratę skuteczności lub reakcje immunologiczne.
Niepożądane działanie leku	Niepożądane zdarzenie medyczne po zastosowaniu leku. Podejrzewane ADR to działania niepożądane, które zostały zgłoszone do odpowiednich organów, ale niekoniecznie zostały wywołane przez lek.
Biorównoważność	Kiedy dwa leki uwalniają tę samą substancję czynną do organizmu z tą samą szybkością i w tym samym zakresie w podobnych warunkach.
Podobieństwo biologiczne	Wykazanie znacznego podobieństwa do referencyjnego leku biologicznego pod względem struktury chemicznej, aktywności biologicznej oraz profilu skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności, głównie w oparciu o kompleksowe badania porównywalności.
Biotechnologia	Technologia oparta na systemach biologicznych, żywych organizmach lub składnikach z żywych organizmów (takich jak geny lub enzymy) w celu wytworzenia określonego produktu. Lek otrzymany z wykorzystaniem biotechnologii często powstaje w wyniku insercji genu do komórek tak, że produkują one pożądane białko.
Procedura scentralizowana	Proces zatwierdzania leków, który obejmuje pojedyncze zastosowanie, pojedynczą ocenę i - w przypadku powodzenia wniosków - przyznanie pojedynczego pozwolenia obowiązującego w całej Unii Europejskiej. Dla niektórych rodzajów leków jest obowiązkowa, w tym dla wszystkich leków wytwarzanych z wykorzystaniem biotechnologii i leków przeciw określonym chorobom, takim jak choroby nowotworowe, neurodegeneracyjne i autoimmunologiczne.
Porównywalność	Porównanie typu „head-to-head” leku biologicznego biopodobnego z lekiem referencyjnym w celu wykluczenia istotnych różnic między nimi pod względem struktury i funkcji. Ta zasada naukowa jest stosowana rutynowo w przypadku wprowadzania zmiany w procesie wytwarzania leków otrzymywanych z wykorzystaniem biotechnologii, w celu zapewnienia, że zmiana nie wpływa na bezpieczeństwo i skuteczność.
Ekstrapolacja	Rozszerzenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ze wskazania terapeutycznego, dla którego przeprowadzono badania kliniczne leku biologicznego biopodobnego na inne wskazanie terapeutyczne zatwierdzone dla leku referencyjnego.

* Przeciwciała wytwarzane przez układ immunologiczny przeciw substancji czynnej

Glikozylacja	Modyfikacja białka po jego otrzymaniu, która obejmuje dodanie grup węglowodanowych (cukrowych). Zależnie od ilości i rodzaju dodawanych grup cukrowych może następować zmiana aktywności biologicznej.
INN	Nazwa międzynarodowa leku, unikalna nazwa identyfikująca substancję czynną. Wykaz INN, które są uznawane w skali globalnej i stanowią ogólnodostępną własność, jest prowadzony przez WHO.
Wymienność (interchangeability)	Możliwość zamiany jednego leku na inny, który zgodnie z przewidywaniami będzie miał takie samo działanie kliniczne.
Mikrozmiennosc	Niewielka zmienność cząsteczkowa między substancjami biologicznymi wynikająca z naturalnej zmienności biologicznej i niewielkich zmian w metodach produkcji.
Badania farmakodynamiczne	Badania biochemicznych i fizjologicznych efektów działania leku w organizmie, obejmujące mechanizm działania.
Badania farmakokinetyczne	Badania sposobu przetwarzania leku przez organizm, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, biotransformację i wydalanie.
Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance)	Działania mające na celu wykrywanie i ocenę działań niepożądanych i innych działań stosowanych leków.
Raport okresowy o bezpieczeństwie (Periodic Safety Update Report)	Raport, który okresowo (np. co 6 miesięcy) musi przedkładać do organów regulacyjnych firma wprowadzająca leki do obrotu w UE, obejmujący nowe zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leku.
Zmiana potranslacyjna	Modyfikacja białka po jego otrzymaniu, która obejmuje przyłączenie cząsteczek lub grup takich jak fosforany lub węglowodany (cukry).
Technologia rekombinacji DNA	Technologia obejmująca łączenie sekwencji DNA, które nie występują w warunkach naturalnych, na przykład insercja genu w celu uzyskania białka terapeutycznego.
Lek referencyjny	Lek biologiczny zarejestrowany w UE, który został wybrany przez firmę opracowującą lek biologiczny biopodobny jako referencyjny do porównania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności typu „head-to-head”.
Specyfikacje	Dopuszczalne granice dla istotnych norm jakościowych, które musi spełnić substancja czynna lub gotowy lek.
Substytucja (substitution)	Praktyka wydawania jednego leku zamiast innego równoważnego i wymiennego leku na poziomie apteki bez konsultacji z lekarzem przepisującym lek.
Zamiana (switching)	Kiedy lekarz zalecający lek decyduje o zamianie jednego leku na inny o tym samym przeznaczeniu terapeutycznym.



Europejska Agencja Leków

30 Churchill Place
Canary Wharf
London E14 5EU
Wielka Brytania

Telefon +44 (0)20 3660 6000

Fax +44 (0)20 3660 5555

Wyślij pytanie www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu

© Europejska Agencja Leków, 2017.

Kopiowanie jest dozwolone pod warunkiem wskazania źródła.