

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z O. Analityki Medycznej
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Karol Szczudło

Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej
Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

Wrocław 2020

Wprowadzenie

Leki biologiczne stanowią jedną z najważniejszych innowacji współczesnej medycyny a ich wprowadzenie do praktyki klinicznej stało się przełomem w terapii, leczeniu wspomagającym i paliatywnym wielu ciężkich chorób [1]. **Biologicznym produktem leczniczym** nazywamy zgodnie z załącznikiem do Dyrektywy 2001/83/EC, produkt leczniczy, którego substancją czynną jest substancja biologiczna produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego, która wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą [2]. Wachlarz leków biologicznych jest szeroki i zróżnicowany i obejmuje grupy takie jak peptydy, białka fuzyjne i receptorowe, polisacharydy (heparyny), cytokiny, czynniki wzrostowe, czynniki krzepnięcia, hormony, immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne i ich koniugaty, szczepionki, produkty krwiopochodne oraz terapie komórkowe tzw. produkty lecznicze terapii zaawansowanej (advanced therapy medicinal product - ATMP) [3, 4].

W 2006 roku Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła do obrotu pierwszy na świecie biologiczny lek odtwórczy – ludzką somatotropinę, tym samym przecierając szlak na drodze prawnej regulacji i wytyczając kierunek dla rozwoju nowej grupy leków – **biosymilarów**. Ze względu na swoją skomplikowaną, przeważnie białkową (a więc labilną) budowę oraz wieloetapowy, skomplikowany i trudny do odtworzenia proces produkcyjny oraz szczególne właściwości, zauważono, że leki biologiczne wymagają szczególnego podejścia a zasady przewidziane dla dopuszczania syntetycznych leków generycznych po ustaniu wyłączności rynkowej leku oryginalnego, oparte na badaniach biorównoważności są niewystarczające [5]. Stąd zrodziła się koncepcja **biopodobieństwa** (ang. biosimilarity), czyli zdolności wykazania przez biosymilar wysokiego podobieństwa (braku istotnych różnic) wobec leku referencyjnego pod względem struktury, aktywności biologicznej, immunogenności oraz w zakresie jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, które muszą być potwierdzone porównawczymi badaniami przedklinicznymi i klinicznymi [4, 6].

Perspektywa wygaśnięcia kolejnych patentów dała nadzieję na redukcję kosztów i zwiększenie dostępu do innowacyjnych terapii ale podniosła też obawy związane z bezpieczeństwem ich stosowania, biorąc pod uwagę unikatowy charakter, relatywnie krótki czas obecności na rynku a w związku z tym ograniczone doświadczenie kliniczne w ich stosowaniu (drogie leki, wąskie wskazania, w większości stosowane w chorobach przewlekłych lub śmiertelnych) [7].

Zakończenie w ostatnich latach okresu 10 letniej ochrony patentowej dla wielu ważnych cząsteczek biologicznych (głównie przeciwciał monoklonalnych) zaowocowało rejestracją w Europie ponad 50 biosymilarów dla 14 różnych substancji aktywnych [8, 9].

Terminy „biosymilary” i „leki biopodobne” są bezpośrednimi tłumaczeniami z języka angielskiego i stosowane są w literaturze zamiennie. Coraz częściej, jednak, w piśmiennictwie naukowym oraz popularyzatorskim spotkać się można z zaproponowanym przez prof. Jerzego Bralczyka określeniem „leki biologiczne równoważne”, które precyzyjnie oddaje znaczenie i charakter tych produktów w języku polskim [10].

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) **nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii** (*pharmacovigilance*) obejmuje naukę i działania dotyczące wykrywania, oceny i rozumienia niepożądanych działań leków (ndl) oraz wszelkich innych problemów związanych z lekami, a także zapobiegania im [11, 12]. Celem *pharmacovigilance* jest więc ocena zdarzeń niepożądanych i ryzyka ich wystąpienia, zakładając, że żaden lek nie jest całkowicie bezpieczny, w momencie wprowadzania do obrotu jak i przez cały cykl życia produktu leczniczego [11, 13]. Poszerzona wiedza na temat bezpieczeństwa nowo rejestrowanych produktów gromadzona jest głównie w okresie porejestracyjnym i pochodzi z systemów zgłaszania spontanicznego, porejestracyjnych badań obserwacyjnych i pragmatycznych badań klinicznych [7, 12].

Głównym ograniczeniem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest niedoraportowanie działań niepożądanych, których wg danych światowych tylko 6% jest zgłaszanych [14]. W raporcie

Najwyższej Izby Kontroli „Monitorowanie działań niepożądanych leków” z listopada 2020 stwierdzono, że w 30% polskich szpitali nie zgłoszono ani jednego niepożądanego działania leku a w 20% szpitali liczba zgłoszeń w okresie trzech lat wahała się od dwóch do ośmiu przypadków [15]. Wśród powodów niezgłaszania ndl przez osoby wykonujące zawody medyczne wymieniono brak przekonania o istotności raportowania ndl oraz właściwego przeszkolenia w tym zakresie, negatywne nastawienie z obawy przed utratą zaufania pacjenta lub przełożonego oraz zarzutem nieprawidłowego prowadzenia leczenia, brak czasu oraz motywacji do wykonywania dodatkowych czynności w godzinach pracy oraz przekonanie, że leki dopuszczone do obrotu są pozbawione działań niepożądanych lub są one znane i opisane w ChPL [13, 15].

Nowe regulacje w UE

Przegląd przez Komisję Europejską dotychczasowego prawodawstwa pharmacovigilance, ujawnienie jego niedociągnięć oraz spostrzeżenie, że działania niepożądane jako szkodliwe i niezamierzone reakcje na lek są przyczyną 197 000 zgonów rocznie przyczyniły się do wprowadzenia w państwach członkowskich Unii Europejskiej w lipcu 2012 nowych przepisów odnoszących do nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych [16]. W starym systemie zwrócono uwagę, między innymi na potrzebę dokładniejszego monitorowania stosowania leków biologicznych, które ze względu na skomplikowaną technologię wytwarzania wymagały dokładniejszego nadzoru [17]. Głównym celem wprowadzenia nowych regulacji było zmniejszenie ilości działań niepożądanych w państwach UE poprzez: poprawę jakości gromadzonych danych na temat leków i ich bezpieczeństwa, szybką i jednoznaczną ocenę zagadnień związanych z bezpieczeństwem produktów leczniczych, usprawnienie prawnych instrumentów wspierających dostarczanie bezpiecznego i efektywnego użycia leków, zaangażowanie pacjentów poprzez umożliwienie im samodzielnego zgłaszania działań niepożądanych i aktywne uczestnictwo w leczeniu oraz zwiększenie przejrzystości i poprawę komunikacji między uczestnikami systemu. Ponadto nowe regulacje wpłynęły bezpośrednio na podmioty odpowiedzialne poprzez uściślenie ich roli i odpowiedzialności, ograniczenie niepotrzebnego powielania czynności, uwolnienie zasobów przez racjonalizację i uproszczenie raportowania kwestii związanych z bezpieczeństwem, ustalenie jasnych ram prawnych dla porejestracyjnego monitorowania bezpieczeństwa [18].

Ze względu na swój szczególny charakter, zastosowanie w istotnych z punktu widzenia medycyny wskazaniach i wysokich kosztach leki biologiczne jako wymagające szczególnego nadzoru i nowego podejścia do zarządzania ryzykiem stały się priorytetem dla nowego prawodawstwa w obszarze monitorowania bezpieczeństwa leków [17, 19].

Implementacja nowych regulacji w zakresie pharmacovigilance na gruncie polskiego prawa skutkowałą wprowadzeniem do ustawy Prawo Farmaceutyczne dwóch przepisów odnoszących się bezpośrednio do leków biologicznych: pierwszy dotyczy obowiązku złożenia wyników określonych badań klinicznych i nieklinicznych. Drugi obowiązku podania nazwy handlowej leku i numeru serii przy zgłaszaniu działania niepożądanego. Wymóg ten poskutkowałą również aktualizacją formularza zgłaszania działania niepożądanego. Do tej pory nie przedstawiono jednak odrębnej definicji zarówno biologicznych produktów leczniczych jak i leków biologicznych równoważnych co skutkuje traktowaniem tych drugich na takich samych zasadach jak syntetycznych leków generycznych [20].

Dobra praktyka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP)

W ramach wsparcia implementacji nowych przepisów EMA opublikowała w formie wytycznych (guidelines) przewodnik Dobrych Praktyk Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Good Pharmacovigilance Practice - GVP), który kierowany jest do jej pracowników, podmiotów odpowiedzialnych, ich działów prawnych i działów pharmacovigilance, ośrodków monitorujących działania niepożądane i urzędów zajmujących się rejestracją. Jego treść znajduje zastosowanie dla wszystkich leków, niezależnie od zastosowanej procedury rejestracyjnej - zarówno dla leków rejestrowanych procedurą scentralizowaną (wszystkie leki biologiczne i w takim samym stopniu biosymilary) jak i procedurami narodowymi [18].

Zgodnie z art. 10 ust.2 pkt 6 ustawy Prawo farmaceutyczne każdy podmiot odpowiedzialny ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w danym wskazaniu zobowiązany jest przedstawić odpowiednim organom (w zależności od procedury rejestracji) **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP - Risk Management Plan)** [20], którego wymagania i format zostały opisane w module V GVP. RMP obejmuje on zestaw czynności i interwencji dotyczących monitorowania bezpieczeństwa oraz raporty których celem jest identyfikacja, charakterystyka, zapobieganie i minimalizacja ryzyka związanego ze stosowaniem danego produktu leczniczego, w tym ocenę skuteczności tych czynności oraz interwencji. Streszczenie RMP wraz z opisem **środków minimalizacji ryzyka** oraz **dodatkowych czynności nadzoru nad bezpieczeństwem** (additional pharmacovigilance activities) zebrane są w formie tabelarycznej w dokumencie EPAR (European Public Assessment Report – Europejski Publiczny Raport Oceniający) na stronie EMA [21, 22]. Szczegółowo, część III RMP obejmuje **plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii** (pharmacovigilance plan). W części tej opisane jest w jaki sposób podmiot odpowiedzialny planuje wykrywać i charakteryzować ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego, identyfikować nowo wykryte zagrożenia, wyjaśniać zależności pomiędzy czynnikami ryzyka. Opisany jest również sposób w jaki poszukiwane będą brakujące informacje oraz jak oceniane będą aktywności zmierzające do redukcji ryzyka. Proponowane czynności podzielono na **rutynowe aktywności** (routine pharmacovigilance activities) (raportowanie działań niepożądanych i detekcja sygnałów bezpieczeństwa, wymagane ogólnie dla wszystkich produktów leczniczych i opisane w module II GVP: Pharmacovigilance system master file) i **aktywności dodatkowe** (additional pharmacovigilance activities) przedstawione w postaci listy, z uwzględnieniem wszystkich zdefiniowanych zagrożeń. Te ostatnie obejmują dane o prowadzonych rejestrach, realizacji decyzji EMA i Komisji Europejskiej, dodatkowych badaniach nieklinicznych, klinicznych lub badaniach nieinterwencyjnych (np. PASS), długoterminowych obserwacjach uczestników badań klinicznych typu follow-up czy badaniach kohortowych. Przeprowadzenie określonych badań lub podjęcie środków może być obligatoryjnie narzucone jako warunek dopuszczenia do obrotu [5, 6]. Plan nadzoru powinien uwzględniać wszystkie poznane okoliczności mające wpływ na stosowanie produktu leczniczego i przewidywać jak mogą wpłynąć one na rejestrowanie i zgłaszanie numeru serii produkcyjnej oraz jakie dodatkowe aktywności należy podjąć w celu zwiększenia identyfikowalności (dołączenie naklejek z numerem serii, skanowanie kodów QR) [4].

Środki minimalizacji ryzyka (risk minimization measures)

Część V RMP opisuje **środki minimalizacji ryzyka**, których celem jest optymalizacja bezpiecznego i efektywnego użycia produktu w trakcie jego całego cyklu życia. Środki minimalizacji ryzyka powinny kierować właściwym użyciem leku w praktyce klinicznej dostarczając właściwy lek we właściwej dawce, o właściwej porze, dla właściwego pacjenta z właściwymi informacjami i monitorowaniem. Szczegółowa charakterystyka środków minimalizacji ryzyka została przedstawiona w module XVI GVP. Wyróżnić można **środki podejmowane w celu minimalizacji ryzyka stosowane rutynowo**,

które obowiązują dla wszystkich produktów leczniczych oraz **środki dodatkowe**. Rutynowe środki obejmują zawarcie odpowiednich informacji w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce przeznaczonej dla pacjenta, opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym, dobór wielkości opakowania czy ustalenie odpowiedniej kategorii dostępności.

Wprowadzenie **dodatkowych środków minimalizujących ryzyko** powinno być rozumiane jako program obejmujący specjalne narzędzia wraz ze planem ich wdrożenia i strategii ich rozwoju. Dodatkowe środki mogą być wykorzystane w celu:

- 1) właściwej selekcji pacjentów z wykluczeniem pacjentów u których stosowanie leku jest przeciwwskazane,
- 2) wspieraniu monitorowania terapii w odniesieniu do określonych istotnych ryzyk i zarządzania działaniami niepożądanymi
- 3) minimalizowania błędów medycznych
- 4) zapewnienia właściwego podania leku gdy nie można go osiągnąć przez informację o produkcie i etykietowanie

Dodatkowe środki mogą obejmować

- programy edukacyjne,
- programy ograniczonego dostępu
- inne środki minimalizacji ryzyka jak np. system kontrolowanej dystrybucji czy program zapobiegania ciąży dla leków o udokumentowanym działaniu teratogennym

Programy edukacyjne oparte są na ukierunkowanej formie komunikacji której celem jest wzmocnienie i uzupełnienie (ale nie powielenie) informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce przeznaczonej dla pacjenta. Założenia, projekt, grupa docelowa i szczegóły opracowanych materiałów edukacyjnych oceniane są przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL zgodnie z treścią zatwierdzonego Planu Zarządzania Ryzykiem. Ocenie podlega także opisany w RMP sposób i zakres dystrybucji materiałów edukacyjnych. Podkreśla się, że materiały edukacyjne powinny być pozbawione treści promocyjnych i nie być wykorzystywane do tych celów marketingowych.

Narzędzia wykorzystywane do realizacji programu edukacyjnego mogą być zaadresowane do różnych grup odbiorców (lekarze, pielęgniarki, farmaceuci, pacjenci, rodzina, opiekunowie), podejmować więcej niż jedno zagadnienie związane z bezpieczeństwem i mogą być dostarczane z wykorzystaniem wielu środków i mediów (w formie papierowej, audio, video, strony internetowej, bezpośredniego szkolenia).

Celem narzędzi edukacyjnych przeznaczonych dla fachowego personelu medycznego jest przekazanie szczegółowych wskazówek nt użycia leku, istniejących przeciwwskazań lub ostrzeżeń (np jak postępować z działaniami niepożądanymi) a w szczególności: informacji dotyczących selekcji pacjentów, prowadzenia terapii (dawki, zlecenie testów laboratoryjnych, monitorowanie terapii), specjalnych procedur podawania lub wydawania oraz wszystkich szczegółowych informacji które należy przekazać pacjentowi.

Głównym zadaniem narzędzi edukacyjnych skierowanych do pacjentów (i/lub opiekunów) jest wyczerpanie i zwiększenie świadomości w przypadku rozpoznawania wczesnych objawów potencjalnych działań niepożądanych oraz działań które należy podjąć w przypadku gdy wystąpią. Jest to szczególnie istotne, ponieważ od 2012 roku pacjenci i ich opiekunowie również mogą zgłaszać działania niepożądane (przed wprowadzeniem nowych regulacji uprawniony był tylko personel medyczny). Przebieg i nasilenie niepożądanego reakcji na lek mogą być łagodniejsze jeśli zostanie wcześniej zgłoszona lekarzowi a środki zaradcze (przerwanie podawania, podanie antidotum lub leków znoszących objawy) zostaną podjęte odpowiednio szybko. Materiały edukacyjne przeznaczone dla pacjentów mogą zawierać również odnośnik do strony internetowej na której znaleźć można treść ulotki dołączonej do opakowania oraz instrukcje nt stosowania preparatu, jeśli jego użycie wymaga zastosowania jakichś szczególnych wyrobów medycznych/urządzeń. Zalecaną i powszechną praktyką

jest również umieszczanie stwierdzenia zachęcającego do zgłaszania działań niepożądanych oraz drogi ich zgłaszania [21, 24].

Przykładami materiałów edukacyjnych mogą być: list informacyjny, komunikat, przewodnik terapeutyczny, checklista, informator w formie najczęściej zadawanych pytań, kwestionariusz/ankieta dotycząca zaleceń przed wypisaniem lub wydaniem produktu, karta ostrzeżeń, dzienniczek przyjmowania leku, ulotka informacyjna dla pacjenta, kwestionariusz/ankieta oceniająca stopień wiedzy o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu oraz znajomość postępowania w celu jego bezpiecznego przyjmowania, broszura informacyjna czy materiały szkoleniowe. Wszystkie z wymienionych form materiałów podmiot odpowiedzialny może po uzyskaniu zgody, opublikować na przeznaczonej do tego stronie internetowej [24, 25].

Karty ostrzeżeń dla pacjenta

Specjalne karty ostrzegawcze wzorowane na kartach ICE (in case of emergency), w formie umożliwiającej noszenie w portfelu są wydawane pacjentom w celu poinformowania pracowników służb medycznych (innych niż lekarz zlecający) nt stosowanej terapii i dostarczenia najważniejszych informacji o najczęściej występujących działaniach niepożądanych, zagrażających życiu interakcjach, sposobach postępowania, konieczności konsultacji z lekarzem prowadzącym i numerem pod którym można się z nim skontaktować [25].

Karty ostrzeżeń jako narzędzie minimalizacji ryzyka weszły do powszechnej praktyki i są wykorzystywane rutynowo przez wytwórców szczepionek. W ostatnim czasie wykorzystano je również podczas szczepień przeciw COVID-19 w postaci tzw. kart zaszczepienia (w RMP opisane są jako tzw. vaccination reminder card - karta przypominająca o szczepieniu). Na wydanej pacjentowi karcie zaszczepienia widnieje nazwa handlowa i seria szczepionki oraz data otrzymania pierwszej dawki a także, dla przypomnienia, wskazany dzień w którym należy przyjąć drugą dawkę. Jest również kod QR prowadzący do strony internetowej gdzie udostępnione są dodatkowe informacje dla pacjentów oraz komunikat nt. zgłaszania niepożądanych odczynów poszczepiennych. Umieszczenie tych kilku informacji zwiększa prawdopodobieństwo przyjęcia kolejnej dawki w wyznaczonym (określonym w ChPL) dniu, szybkiego zidentyfikowania serii niespełniającej wymogów jakościowych lub przechowywanej w nieodpowiednich warunkach, w przypadku wystąpienia niepożądanego odczynu poszczepiennego. Zmniejsza się również ryzyko przyjęcia drugiej dawki szczepionki od innego producenta, co jest niezalecane [26].

Plan nadzoru nad bezpieczeństwem (pharmacovigilance plan)

Plan monitorowania bezpieczeństwa leków biologicznych powinien uwzględniać wszystkie kwestie dotyczące szczegółowo tej grupy, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w module GVP poświęconemu biologicznym produktom leczniczym [4]. Opisane i podejmowane działania podzielono na **rutynowe czynności nadzoru nad bezpieczeństwem** (routine pharmacovigilance activities):

- warunki/środowisko (lecznictwo otwarte, ambulatoryjne, szpitalne) w jakich produkt będzie stosowany i jak może ono wpływać na rejestrowanie i raportowanie nr serii
- środki jakie zostaną podjęte aby rutynowo pozyskiwać informację nt nazwy handlowej i numeru serii przy rejestrowaniu zgłoszeń spontanicznych (follow-up)
- czynności związane z detekcją sygnałów wykonywane w celu identyfikacji kwestii bezpieczeństwa związanych z konkretną serią
- szczególny nadzór nad opisanymi zdarzeniami niepożądanymi będącymi przedmiotem szczególnego zainteresowania

oraz **dotatkowe czynności nadzoru nad bezpieczeństwem** (additional pharmacovigilance activities):

- wszelkie dodatkowe środki wprowadzone w porozumieniu z odnośnymi władzami krajów członkowskich mającymi na celu zwiększenie identyfikowalności (etykiety/naklejki z numerem serii, kody kreskowe/2D)
- czynności wykonywane w celu określenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, o ile to możliwe w danym wskazaniu, w grupie wiekowej do której przeznaczony jest dany produkt
- czynności wykonywane do ciągłego monitorowania spodziewanych działań niepożądanych
- wykorzystanie rejestrów pacjentów lub innych źródeł danych [23]

W przypadku zamiaru wprowadzenia istotnych zmian w procesie wytwarzania, wymagających aktualizacji RMP, szczególny nacisk powinien być położony na monitorowanie działań niepożądanych i ich potencjalnego związku z określoną serią produktu (batch specific pharmacovigilance). W odniesieniu do leków biologicznych, zalecanym i powszechnie stosowanym środkiem mającym umożliwić szybką i pełną identyfikację produktu (nazwa, seria, wytwórca), który wywodzi się z praktyki stosowania i nadzoru nad bezpieczeństwem szczepionek, jest umieszczenie wyraźnego przypomnienia w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz ulotce odnośnie zapisywania nazwy handlowej i serii podanego leku biologicznego. Podobne przypomnienia powinny zostać umieszczone również w materiałach edukacyjnych [4].

Szereg specyficznych wyzwań odnoszących się w szczególności do bezpieczeństwa stosowania biologicznych produktów leczniczych takich jak immunogenność, zmienność na etapie wytwarzania, stabilność i zachowanie zimnego łańcucha dystrybucji oraz identyfikowalność serii zostały opisane wyczerpująco w module II GVP. Pozostałe kwestie takie jak zastępowalność, zamiany i zamienności leku referencyjnego z lekiem biopodobnym, EMA pozostawiła w gestii narodowej państw członkowskich UE. Wydane zostały akty o charakterze “soft law” w formie wytycznych (*guidelines*) [2].

Europejski Publiczny Raport Oceniający (EPAR)

Dla każdego leku dopuszczonego do obrotu procedurą scentralizowaną (dotyczy to wszystkich leków wytwarzanych z wykorzystaniem biotechnologii, w tym biosymularów) EMA publikuje zestaw dokumentów zwanych Europejskim Publicznym Raportem/Sprawozdaniem Oceniającym (European Public Assessment Report – EPAR), który kierowany do opinii publicznej, prostym językiem wyjaśnia w jaki sposób oceniano badania zanim podjęto decyzję o dopuszczeniu leku do obrotu.

W skład sprawozdania wchodzi streszczenie, szczegóły dotyczące podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, streszczenie RMP, informacje o produkcji - druki informacyjne przeznaczone dla personelu fachowego i pacjentów (ChPL, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania) oraz dokumenty zawierające naukową analizę danych dotyczących leku przeprowadzaną w momencie dopuszczenia do obrotu oraz gdy wprowadzone zostaną istotne zmiany (nowe wskazanie, nowe dane nt bezpieczeństwa). Wymienione są również warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, które powinny zostać spełnione przez Kraje Członkowskie jako wymóg warunkowego dopuszczenia leku do obrotu.

Dostęp do sporządzanych przez EMA raportów oceniających można uzyskać na stronie internetowej EMA, na podstronie każdego z leków w zakładce “historia oceny” (assessment history) [2, 27].

Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (PSUR)

Okresowy raport o bezpieczeństwie (Periodic Safety Update Report – PSUR) zawiera krytyczną ocenę danych dotyczących korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego, mając na uwadze wszelkie nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa w kontekście całej zebranej dotychczas wiedzy. Zawartość PSUR obejmuje w szczególności streszczenie wyników wszystkich badań i ich wpływu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, naukową ocenę stosunku ryzyka do korzyści, dane marketingowe dotyczące wielkości sprzedaży produktu leczniczego oraz wszelkie dane którymi dysponuje podmiot odpowiedzialny związane z liczbą wystawianych recept i dane szacunkowe odnośnie liczby ludności narażonej na działanie danego produktu leczniczego.

EMA oraz organy narodowe państw członkowskich oceniają dane zawarte w PSUR aby określić czy pojawiło się jakieś nowe ryzyko oraz czy stosunek ryzyko-korzyść uległ zmianie i czy niezbędne jest przeprowadzenie dalszego dochodzenia lub podjęcia określonego działania w celu ochrony zdrowia publicznego (np. aktualizacja informacji przeznaczonych dla pracowników ochrony zdrowia i/lub pacjentów) [28]. Szczegółowe informacje na temat przygotowania, zawartości, zgłaszania i oceny Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie przedstawiono w module VII GVP. Podmioty odpowiedzialne mają prawny obowiązek składania PSUR dla produktów leczniczych dopuszczonych zarówno w ramach procedury scentralizowanej (wszystkie leki biologiczne) jak i narodowej, z częstotliwością określoną w pozwoleniu. Obowiązek ten dotyczy w równym stopniu leków referencyjnych jak i leków biopodobnych [4, 29]. W przypadku wykrycia nowego sygnału bezpieczeństwa dotyczącego biologicznego produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny powinien zamieścić w PSUR podsumowanie szczegółowych informacji nt numerów serii dystrybuowanych w czasie objętym przez raport uwzględniając kraje i regiony oraz rozmiary partii które zostały do nich dostarczone [4].

Porejestracyjne badania dotyczące bezpieczeństwa (PASS)

Porejestracyjne badania dotyczące bezpieczeństwa (post-authorisation safety study - PASS) są badaniami, które prowadzi się dla produktów leczniczych już zarejestrowanych w celu identyfikacji, scharakteryzowania lub określenia ryzyka stosowania, potwierdzenia profilu bezpieczeństwa lub skuteczności zarządzania ryzykiem i środkami jego minimalizacji.

Podmiot odpowiedzialny może podejmować tego typu badania dobrowolnie lub jako wypełnienie nałożonego zobowiązania lub wydanej decyzji, będących warunkiem dopuszczenia leku do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Dzieje się tak w przypadku gdy mając na uwadze potrzeby zdrowia publicznego i szczególne korzyści ze stosowania dopuszcza się produkt leczniczy na podstawie niepełnych danych, których kompletacja wymaga dłuższego czasu obserwacji lub większej grupy badawczej. Warunkowe dopuszczenie do obrotu wymaga wykazania przez producenta pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka i dostarczania regularnych danych w okresie porejestracyjnym [30, 31]. Dobrowolne PASS są sponsorowane i prowadzone z inicjatywy podmiotu odpowiedzialnego i mogą obejmować badania wymienione w złożonym na etapie rejestracji Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP).

Oceną protokołów obowiązkowych badań PASS oraz ich wyników zajmuje się Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) [19, 32].

Narodowe instytucje regulatorowe w momencie wydania pozwolenia mogą nałożyć obowiązek przeprowadzenia porejestracyjnego badania bezpieczeństwa PASS, jeśli istnieje potencjalne, niezidentyfikowane ryzyko wystąpienia rzadkich działań niepożądanych, które mogą ujawnić się dopiero podczas stosowania leku dużej w grupie pacjentów, przez długi okres czasu. Jeśli zlecono takie

badanie dla leku referencyjnego, zwykle występuje się o przeprowadzenie badania jego biosymilary [2].

PASS mogą mieć formułę badania klinicznego bądź badania nieinterwencyjnego.

Badanie jest nieinterwencyjne jeśli spełnia łącznie wszystkie wymienione wymagania:

- 1) produkt leczniczy jest przepisywany i stosowany w sposób określony w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu
- 2) przydział pacjenta do grupy której stosowana jest określona metoda leczenia, nie następuje na podstawie protokołu badania, ale zależy od aktualnej praktyki, a decyzja o przepisaniu leku jest jednoznacznie oddzielona od decyzji o włączeniu pacjenta do badania
- 3) u pacjentów nie wykonuje się żadnych dodatkowych procedur diagnostycznych oraz monitorowania, a do analizy zebranych danych stosuje się metody epidemiologiczne [20].

Badanie porejestrycyjne jest klasyfikowane jako PASS gdy jego przedmiotem jest jedno z następujących zagadnień:

- ilościowe określenie potencjalnych lub zidentyfikowanych ryzyk
- ocena ryzyka stosowania produktu leczniczego wśród populacji dla której informacje dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone lub brakujące (kobiety ciężarne, szczególne grupy wiekowe, pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby, innymi współistniejącymi chorobami lub równocześnie stosującymi inne leki)
- ocena ryzyka stosowania leku w perspektywie długoterminowej
- dostarczenie dowodów na temat braku ryzyka stosowania
- ocena schematów stosowania leku (zbieranie informacji nt wskazań, stosowania poza wskazaniami, dawkowaniem, leczeniem wspomagającym, błędach lekowych w praktyce klinicznej, które mogą wpływać na bezpieczeństwo oraz badań dostarczających informacji nt wpływu na zdrowie publiczne jakichkolwiek zagadnień związanych z bezpieczeństwem)
- określenie efektywności środków zarządzania ryzykiem [32, 33]

Dodatkowe monitorowanie



Zgodnie z nowymi przepisami wszystkie leki biologiczne zarejestrowane po 1 stycznia 2011 są umieszczane w wykazie produktów leczniczych, będących przedmiotem dodatkowego monitorowania, któremu obowiązkowo podlegać będą przez okres 5 lat lub do czasu podjęcia przez PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) decyzji o jego usunięciu z wykazu [4]. Produkty takie oznaczane są przez umieszczenie symbolu czarnego odwróconego trójkąta w druku ulotki dołączonej do opakowania oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego wraz ze zdaniem objaśniającym:

“Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany” (symbol ten nie pojawia się na opakowaniu zewnętrznym ani bezpośrednim). Obowiązek ten został zaimplementowany do polskich przepisów i mówi o nim art. 11 ust. 1 pkt. 13 Prawa Farmaceutycznego [20].

Pomysł dodatkowego monitorowania zrodził się z potrzeby zwiększenia ilości spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych dla produktów nowo zarejestrowanych, których profil bezpieczeństwa nie został w pełni poznany. Większość działań niepożądanych opisanych w ChPL pochodzi z badań klinicznych poprzedzających rejestrację, które są prowadzone przez ograniczony czas, przy udziale określonej puli pacjentów w kontrolowanych warunkach, odbiegających od codziennej praktyki lekarskiej. W warunkach codziennej praktyki lek stosowany jest przez większą i bardziej zróżnicowaną grupę pacjentów, którzy mogą mieć choroby współistniejące oraz mogą stosować inne leki. Niektóre niezbyt często występujące działania niepożądane ujawniają się dopiero po dłuższym czasie stosowania [4, 34].

Porejestracyjne spontaniczne raportowanie działań niepożądanych jest filarem nadzoru nad bezpieczeństwem produktów leczniczych. Dane uzyskiwane ze zgłoszeń są najważniejszym źródłem informacji umożliwiających wykrywanie sygnałów. Urzędy rejestracji analizują zgłoszenia równolegle ze wszystkimi informacjami, którymi już dysponując aby upewnić się czy korzyści ze stosowania leków wciąż przeważają nad ryzykiem i podjąć wszelkie niezbędne działania. Dlatego tak ważne jest prowadzenie działań na rzecz zwiększania świadomości fachowego personelu medycznego i pacjentów odnośnie potrzeby raportowania podejrzewanych działań niepożądanych i zachęcanie do ich zgłaszania zwłaszcza w sytuacji kiedy lek funkcjonuje na rynku krótko a dane na temat bezpieczeństwa są ograniczone. Zagadnieniom związanym z obowiązkiem dodatkowego monitorowania poświęcono moduł X GVP [34].

Immunogenność

Działania niepożądane występujące podczas stosowania leków biologicznych wynikają nie tylko, jak w przypadku leków syntetycznych, z mechanizmu ich działania farmakologicznego lecz również z reakcji układu odpornościowego takich jak immunogenność i odczyny związane z podawaniem leku [3]. Większość leków biologicznych posiada złożoną budowę i białkowy charakter, przez co charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i długim czasem działania w porównaniu do tradycyjnych leków syntetycznych. Przekłada się to na większy potencjał wystąpienia odczynów/reakcji ze strony układu immunologicznego. Również najczęstsza, parenteralna droga podania wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości, odczynów skórnych w miejscu podania, wynaczynienia czy reakcji wazowagalnej [35]. **Immunogenność** jest niezamierzoną i niepożądaną odpowiedzią układu immunologicznego, która może obejmować łagodną nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem/podaniem, reakcje krzyżowe związane z pojawieniem się autoprzeciwciał a nawet do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zagrażających zdrowiu i życiu [19, 36]. Leki biologiczne, z których większość ma charakter białkowy, mogą indukować powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ADA – antidrug antibodies), których obecność może być przyczyną alergii, anafilaksji, chorobę posurowiczej lub spadku a nawet całkowitego braku skuteczności zastosowanej terapii [37].

Przyczyny immunogenności można podzielić na:

- związane z produktem (dobór linii komórkowej, zmiany potranslacyjne, zmiany struktury trzeciorzędowej, dobór substancji pomocniczych, zanieczyszczenia, materiały użyte do produkcji opakowania)
- związane z terapią (droga podania, schemat dawkowania, czas ekspozycji)
- związane z pacjentem/chorobą (wiek, podłoże genetyczne, polipragmazja, charakter choroby podstawowej i stan układu odpornościowego) [2]

Mimo iż dla produktów leczniczych otrzymywanych metodami biotechnologii wymagana jest szczegółowa ocena immunogenności, badania niekliniczne na modelach i obecnie stosowane metody analityczne nie są w stanie przewidzieć wystąpienia immunogenności u ludzi. Niejasności i brakujące informacje powinny znaleźć odzwierciedlenie w Planie Zarządzania Ryzykiem a stosowne kroki zostać podjęte przez podmiot odpowiedzialny w celu jego minimalizacji [38].

W przypadku wprowadzenia znacznej zmiany w procesie wytwarzania, konieczne jest uwzględnienie wystąpienia potencjalnej immunogenności oraz jej konsekwencji klinicznych w Planie Zarządzania Ryzykiem w specyfikacji dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego. Jeśli żadne szczególne ryzyko nie zostanie ujawnione, na liście brakujących informacji umieszcza się stwierdzenie “immunogenność będąca następstwem znacznych zmian w procesie wytwarzania”. Dotyczy to w takiej samej mierze leków referencyjnych jak i biosymularów [4].

Leki biologiczne charakteryzują się dynamicznym profilem jakościowym i muszą być nieustannie monitorowane. Ujawnienie się lub zmiana zdolności danego leku (określonej jego serii) do wywołania niespodziewanej i/lub niepożądanego odpowiedzi układu immunologicznego może wystąpić w dowolnym momencie cyklu życia produktu. Większość leków biologicznych ze względu na swój białkowy charakter jest o wiele bardziej podatna na zmiany fizyko-chemiczne (strukturalne i funkcjonalne) w porównaniu z lekami syntetycznymi o prostszej budowie. Przyczyną takich zmian mogą być zmiany w procesie wytwarzania na jednym z wielu etapów pośrednich, zmiany materiałów wyjściowych, linii komórkowych, odczynników, miejsca wytwarzania i mogą mieć trudny do przewidzenia wpływ na jakość i właściwości finalnego produktu [5]. Równie istotną kwestią jest zapewnienie właściwych warunków jego przechowywania (z zachowaniem zimnego łańcucha dystrybucji) i podawania [4]. Każde nowo ujawnione ryzyko i większa częstotliwość występowania zdarzeń o charakterze immunologicznym musi być zbadana i wyjaśniona szczegółowo w celu określenia czy jest specyficzna dla określonego produktu handlowego, substancji czynnej czy określonej serii produkcyjnej [39].

Jednym z lepiej udokumentowanych i opisanych przykładów trudnych do przewidzenia, rzadkich odczynów immunologicznych było wystąpienie jatrogennej wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (pure red cell aplasia – PRCA) u ponad 200 pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek, którym podano rekombinowaną epoetynę alfa (Eprex®). W tamtym czasie na rynku dostępne były 3 preparaty zawierające podobną substancję czynną i pierwszym wyzwaniem było ustalenie który wywołał opisane powikłania. Wystąpienie aplazji przypisano szeregowi czynników, które zadziałały jednocześnie a związane były z procesem wytwarzania, przechowywaniem oraz drogą podania. Zamiana ludzkiej albuminy będącej stabilizatorem na polisorbata 80 i glicynę spowodowała wytworzenie się autoprzeciwciał [11, 40].

W literaturze opisano również przypadki wystąpienia uogólnionych, wielonarządowych reakcji autoimmunologicznych o typie zespołu uwalniania cytokin lub tzw. “burz cytokinowych” po podaniu preparatów infliximabu, rituximabu czy alemtuzumabu [41]. Detekcja takich sygnałów bezpieczeństwa powinna być szczególnie wzmożona w odniesieniu do leków biologicznych aby móc wykryć wszelkie poważne zagrożenia/ryzyka, które mogą ujawnić się w następstwie zmian w procesie wytwarzania oraz różnic pomiędzy seriami produkcyjnymi [4].

Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych jest utrudnione ze względu na możliwość wystąpienia późnych reakcji immunologicznych gdzie może wystąpić czasowa rozbieżność pomiędzy podaniem leku a ujawnieniem się zdarzenia niepożądanego (np. wytworzenie antyprzeciwciał) [38]. Taka okoliczność może znacznie utrudnić powiązanie działania niepożądanego z lekiem, który je wywołał. Ponadto dowiedziono, że w wielu przypadkach immunogenność może wystąpić bezobjawowo, jak ma to miejsce np. w przypadku insuliny [42]. Poszerzenie wiedzy na temat działań niepożądanych o podłożu immunologicznym pozwoli w przyszłości na rozwój metod umożliwiających ich redukcję, wykrywanie przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi, wdrożenie leczenia wspomagającego, prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leku i ogólnie lepszą selekcję pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z takiej terapii.

Identyfikowalność

W odróżnieniu od tradycyjnych leków syntetycznych, ze względu na naturę procesu wytwarzania nie jest możliwe wykonanie dokładnych kopii leków biologicznych. Naturalna zmienność jest nieuchronną cechą leków biologicznych i subtelne różnice pomiędzy seriami są dopuszczalne, o ile nie wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo. Ich występowanie dotyczy w takim samym stopniu leków referencyjnych jak i biopodobnych [43, 44]. Jako konsekwencja zmienności

(mikroheterogenności) produktów biologicznych kluczowym wymogiem nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków biologicznych jest konieczność zapewnienia szybkiej i dokładnej identyfikowalności produktu, serii produkcyjnej i wytwórcy na każdym etapie jego cyklu życia [4]. Po zakończeniu badań klinicznych i rejestracji leku, wytwórcy mogą wprowadzać zmiany w procesie produkcyjnym polegające np na zwiększeniu skali lub , wprowadzenia zmian w formulacji końcowego produktu. Każda taka zmiana musi zostać zgłoszona i zatwierdzona przez instytucje regulatorowe. Ponadto procesy produkcyjne mogą być złożone i wieloetapowe z których każdy może wpływać na końcowy produkt ciągu produkcyjnego. W związku z tym kluczowe jest zapewnienie, że proces produkcyjny jest stabilny i powtarzalny a finalny produkt wolny istotnych różnic [45].

W celu wsparcia monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z Dyrektywą 2001/83/EC, wszystkie stosowne środki muszą zostać podjęte aby jednoznacznie zidentyfikować każdy biologiczny produkt leczniczy będący przedmiotem zgłoszonego działania niepożądanego, z uwzględnieniem jego nazwy handlowej i numeru serii [46]. Jest to szczególnie istotne w sytuacji gdy na rynku dostępnych jest więcej niż jeden lek o danej nazwie INN.

Badania Vermeera i wsp. [47] wykazały, że wprowadzenie na rynek biosymilary i przejęcie 30% rynku powodowało wydłużenie czasu detekcji sygnału o dodatkowe 2, 3 miesiące. Wykazano również, że nazwy stosowanych preparatów biologicznych nie są rutynowo dokumentowane w historii leczenia a numery serii nie są dokumentowane prawie wcale (5,7% wszystkich zgłoszeń) co zdają się potwierdzać późniejsze doniesienia badaczy włoskich w których numer serii podawano w 8,6% przypadków [48]. Niepokojącym jest natomiast fakt, że zgłoszenia od pacjentów częściej zawierały numer serii produktu niż te przesyłane przez lekarzy i farmaceutów [47].

Badania duńskich naukowców miały z kolei na celu zidentyfikować czynniki wpływające na rejestrowanie nazwy handlowej i serii w szpitalach. Dostęp do historii leczenia uzależniony był od wykorzystywanego oprogramowania szpitalnego, które różniło się pomiędzy ośrodkami. Rejestracja danych odbywała się na różnych etapach (przy wydaniu przez aptekę lub podaniu przez pielęgniarkę), w różnych celach, przez różnych pracowników ochrony zdrowia . Dostęp do tych danych był utrudniony (lekarz chcący pozyskać numer serii nie miał dostępu do bazy aptecznej albo farmaceuta nie miał wglądu w historię pacjenta), a zgodność danych stała pod znakiem zapytania. Niemożliwa była także integracja danych z różnych szpitali ani ich pozyskanie dla celów prywatnych, naukowych, epidemiologicznych czy ubezpieczeniowych [49].

Większość biologicznych produktów leczniczych podawanych jest warunkach szpitalnych i wymaga przygotowania wlewu i/lub podania przez pielęgniarkę. Jeśli nie jest możliwe powiązanie danych pacjenta w systemie informatycznym GVP zaleca dokumentowanie nazwy handlowej i serii produkcyjnej podanego leku biologicznego w historii choroby oraz przekazanie pacjentowi. Jest to szczególnie istotne w sytuacji kiedy na rynku dostępnych jest kilka produktów zawierających tą samą substancję czynną i kiedy stosowane są zamiennie (4)

Zakłada się, że biosymilary ze względu na krótszą obecność na rynku będą miały mniej zarejestrowanych wskazań i dróg podania niż leki referencyjne. W UE leki referencyjne i ich biosymilary posiadają taką samą niezastrzeżoną nazwę międzynarodową INN (*international non proprietary name*). Z kolei amerykańska Food and Drug Administration doszła do wniosku, że stosowanie tej samej nazwy INN może prowadzić do nieuprawnionej zamiany, błędów medycznych, trudności w zidentyfikowaniu nazwy handlowej i dotarciu do właściwego wytwórcy na etapie zgłaszania działania niepożądanego. W celu zapobiegania takim sytuacjom oraz wzmocnienia monitoringu leków biologicznych i zwiększenia ich identyfikowalności, w Stanach Zjednoczonych wprowadzono nową konwencję nazywania leków biologicznych. Nowy system nazewnictwa zakłada, że nazwa składa się z rdzenia (core name) którym jest USAN (United States Adopted Name - unikalne niezastrzeżone nazwy przypisane produktom leczniczym zarejestrowanym w USA) oraz przydzielonego ogólnie sufiksu oddzielonych łącznikiem. Zgodnie z wytycznymi FDA sufiks musi być unikalny, niezastrzeżony, pozbawiony znaczenia, nie ma nawiązywać do wytwórcy oraz musi

składać się z czterech małych liter, z których co najmniej trzy są różne. Przykłady tak zastosowanego nazewnictwa to infliximab-dyyb, bevacizumab-awwb, trastuzumab-dkst [50, 51].

Ogólnie przyjętą zasadą stał się wymóg umieszczenia w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce dołączonej do opakowania oraz materiałach edukacyjnych skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia a także materiałach promocyjnych każdego nowo zarejestrowanego leku biologicznego następującej informacji:

“Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu”. Jest to przykład rutynowej czynności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wymaganej w Planie Zarządzania Ryzykiem [4].

Nowe przepisy z 2012 roku wprowadziły możliwość zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów lub ich prawnych opiekunów. Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, zgłoszenia pacjentów są bardziej szczegółowe i bezpośrednie niż raporty pracowników służby zdrowia. Lekarz jako prowadzący leczenie a więc pośrednio odpowiedzialny za zaistniałe działanie niepożądane może być mniej obiektywny w swojej ocenie. Umożliwienie pacjentom zgłaszania działań niepożądanych było odejściem od paternalizmu na rzecz relacji partnerskiej i krokiem w stronę zwiększania świadomości pacjentów jako aktywnych uczestników procesu leczenia. Dzięki temu pacjenci uczą się jak komunikować się z personelem medycznym, właściwie stosować produkty lecznicze, monitorować ich skuteczność lub brak oraz rozpoznawać kiedy wezwać wystąpią działania niepożądane i kiedy wezwać po pomoc medyczną czy skontaktować z lekarzem. Zwiększa się zaufanie i poprawia compliance i coherence. Ważną rolę w tej kwestii odgrywają materiały edukacyjne [52].

Władze odnośne i producenci powinny zachęcać przedstawicieli fachowego personelu medycznego do przekazywania pacjentom i opiekunom nazwy handlowej i numeru serii wszystkich leków biologicznych, niezależnie od miejsca przepisania, wydania lub podania. Procedura follow-up mająca na celu pozyskanie serii i nazwy powinna zostać również wdrożona w przypadku gdy nie zastały one przedstawione w pierwotnym zgłoszeniu [53].

Jedną z aktywności podjętych przez Komisję Europejską w celu poprawy nadzoru nad lekami było wprowadzenie w 2019 roku postanowień tzw. Dyrektywy Fałszywkowej, która wprowadziła serializację produktów leczniczych i nałożyła na apteki i hurtownie farmaceutyczne obowiązek weryfikacji ich autentyczności [19, 39]. Tego samego roku w Polsce ponadto wprowadzono wymóg centralnego raportowania stanów magazynowych, transakcji pomiędzy podmiotami oraz brakami w dostępności leków w ramach Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotami Produktów Leczniczych [20]. Niestety raportowane dane nie są wykorzystywane przez Inspekcję Farmaceutyczną ani inne instytucje krajowe (ani wspólnotowe) w celu lokalizacji wadliwych/wycofanych serii. Prawdopodobnie przyczyną takiego stanu rzeczy jest brak odpowiednich narzędzi informatycznych oraz zasobów personalnych do przetwarzania danych pozyskiwanych od użytkowników końcowych. Postanowienia Dyrektywy Fałszywkowej póki co nie przewidują dalszego powiązania danych wysyłanych przez apteki i szpitale z elektroniczną historią choroby czy Internetowym Kontem Pacjenta, na którym rejestrowana i łatwo dostępna jest pełna historia leczenia oraz informacje o wystawionych receptach i statusie ich realizacji. Dalsza integracja opisanych systemów, nawet gdyby ograniczyć ją tylko do leków biologicznych i leków podlegających dodatkowemu monitorowaniu mogłaby z pewnością przynieść znaczne korzyści dla nadzoru nad bezpieczeństwem oraz przede wszystkim dla samych pacjentów.

Zastępowalność

Leki biologiczne równoważne stymulują konkurencję wśród producentów co prowadzi do obniżenia kosztów i zwiększenia dostępu do nowoczesnych opcji terapeutycznych [54]. Wprowadzenie

leku biopodobnego na rynek powoduje obniżenie kosztów zakupu o 20-30% w porównaniu z lekiem referencyjnym co stanowi znaczną oszczędność dla systemu ochrony zdrowia. Jest to także krok w stronę przełamania monopolu i gwarancja zachowania ciągłości terapii w przypadku wstrzymania produkcji, dostawach leku oryginalnego. Takie sytuacje miały w przeszłości miejsce w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych, szczepionek czy insuliny i trudno sobie wyobrazić skutki podobnych ograniczeń wśród pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne we wskazaniach onkologicznych, neurologicznych czy reumatologicznych [19, 54].

Aby lek biologiczny równoważny mógł być dopuszczony do obrotu, konieczne jest przeprowadzenie wymaganych przez EMA badań porównawczych dla ustalenia biopodobieństwa względem leku referencyjnego. W tym celu wykonuje się badania jakościowe, przedkliniczne i kliniczne [2]. Badania kliniczne są konstruowane jednak w taki sposób aby wykazać obecność lub brak różnic, których nie dało się wykazać w toku badań analitycznych i funkcjonalnych. Zgodnie z zaleceniami EMA biosymilary nie muszą przechodzić badań klinicznych III fazy we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych dla leku referencyjnego. Jeżeli wnioskowany lek charakteryzuje się wysokim podobieństwem a jego skuteczność i bezpieczeństwo w tym samym wskazaniu są porównywalne i przewidywalne, można ekstrapolować (czyli wykorzystać informacje i wnioski z wcześniejszych badań przeprowadzonych na jednej lub kilku grupach pacjentów) dane na inne wskazania [55].

Dodatkowe badania obowiązkowo prowadzi się w przypadku braku możliwości przełożenia danych dotyczących danego wskazania na wskazanie z innego obszaru terapeutycznego, w którym farmakodynamika, dawkowanie, zakres terapeutyczny czy farmakokinetyka są odmienne [2].

Europejska Agencja Leków definiuje **zastępowalność** jako możliwość zamiany jednego preparatu na inny bez utraty skuteczności, zakładając taki sam efekt kliniczny. Może to oznaczać zastąpienie produktu referencyjnego lekiem biopodobnym lub zastąpienie jednego biosymilaru innym. Może się to odbywać na dwa sposoby. Lek może być zastąpiony innym w wyniku decyzji lekarza zlecającego (switching) z produktu referencyjnego na biosymilar i/lub na odwrót, lub poprzez automatyczną substytucję (automatic substitution) czyli wydanie/podanie równoważnego i zastępowalnego preparatu w aptece bez uprzedniej /nie wymagającej uprzedniej konsultacji z lekarzem zlecającym) będącą autonomiczną decyzją farmaceuty [19]. Zamiana leku przepisanej przez lekarza na preparat generyczny innego producenta zawierającego tę samą substancję czynną jest w przypadku leków syntetycznych powszechną praktyką i przeważnie odbywa się bez wiedzy lekarza zlecającego [42].

W monitorowaniu działań niepożądanych leków biopodobnych mają zastosowanie te same wymogi, które stosuje się do wszystkich leków biologicznych. Jeżeli wobec leku referencyjnego zostaną zastosowane określone środki dodatkowe, należy zastosować je również w odniesieniu do leku biopodobnego i na odwrót. Jeżeli w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wystąpiono o przeprowadzenie PASS dla leku referencyjnego, zwykle występuje się również o przeprowadzenie badania jego leku biopodobnego. Również każda porejestacyjna aktualizacja Planu Zarządzania Ryzykiem leku referencyjnego wymaga zmiany w RMP biosymilaru i na odwrót [4]. W odniesieniu do leków biologicznych EMA nie reguluje zastępowalności, zamiany i substytucji leku referencyjnego biosymilarem pozostając te kwestie w gestii narodowej Państw Członkowskich UE [2]. Intensywny rozwój rynku biosymilarów w Europie spowodował, że wiele krajów opracowało narodowe wytyczne dotyczące stosowania leków biologicznych a także listy leków mogących podlegać automatycznej zamianie. Brak takich wytycznych w Polsce może utrudniać efektywne i bezpieczne stosowanie leków biologicznych oraz nasilać niepewność/obawy/nieufność lekarzy względem biosymilarów [56].

W Stanach Zjednoczonych w celu usystematyzowania informacji na temat dostępnych na rynku leków biologicznych FDA opracowała tzw. "Purple Book".

Purple Book jest internetową bazą danych zbierającą i udostępniającą informacje na temat wszystkich zarejestrowanych w USA biologicznych produktach leczniczych. Wyszukując odpowiedni lek można się dowiedzieć czy jest on produktem referencyjnym, biosymilarem (oraz czym) i czy jest wzajemnie zastępowalny [57].

Polskie przepisy nie rozróżniają leków biologicznych od tradycyjnych leków syntetycznych. Brak w prawie farmaceutycznym oraz ustawie refundacyjnej przepisów regulujących zasady zastępowalności leków referencyjnych lekami biopodobnymi. [20, 42]. Z tego względu biosymilary, ponieważ mają tę samą nazwę INN, traktowane są jak leki generyczne. W Polsce w lecznictwie szpitalnym panuje duża dowolność w wyborze, która podyktowana jest głównie względami ekonomicznymi. Zastosowanie określonego preparatu handlowego jest przeważnie uzależnione od tego który dostawca aktualnie posiada podpisaną umowę przetargową na dostawę a podstawowym kryterium wyboru jest przeważnie najniższa cena [58]. Brak jasnych przepisów czy wytycznych może prowadzić do sytuacji w której pacjent w sposób niekontrolowany poddawany będzie terapii raz lekiem referencyjnym a raz biosymilarem [42]. W codziennej praktyce zamiana ma miejsce stosunkowo często np wśród preparatów epoetyn lub filgrastymu zachodzi odpowiednio w 15-20% i 20% pomiędzy różnymi producentami, w obrębie tych samych wskazań wg doniesień badaczy włoskich [19].

Nieufność wobec biosymilarów może wynikać z przekonania, że mniejszy koszt niesie ze sobą mniejszą jakość produktu i w związku tym mniej bezpieczną terapię. Dlatego należy mieć na uwadze, że cena leku oryginalnego w okresie ochrony patentowej nie odzwierciedla realnych kosztów jego produkcji a składają się na nią koszty ponoszone przez firmy farmaceutyczne na działy badawczo-rozwojowe, wdrożenie koncepcji, badania laboratoryjne i przedkliniczne na modelach, opłacenie firm CRO, prowadzenie badań klinicznych i procedur rejestracyjnych, promocję, marketing i inne [59].

Od czasu wprowadzenia do użytku pierwszych biosymilarów, w środowisku lekarskim toczono są dyskusje na temat wzajemnej zastępowalności produktów referencyjnych i biosymilarów, i obaw przed potencjalną immunogennością, brakiem skuteczności i toksycznością w przypadku zamiany. Stosunek ryzyka do korzyści bywa kwestionowany przez klinicystów ze względu na ograniczoną ilość danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa pozyskiwanych przed rejestracją nowego biosymilaru [19, 42]. Swoje stanowiska w kwestii zamiany i zastępowalności leków biologicznych równoważnych wyraziły towarzystwa naukowe: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów. Wnioski które w formie postulatów sformuowano to m. in.

- potrzeba ustalenia jasnych zasad stosowania leków biologicznych i biopodobnych,
- ustanowienie i prowadzenie wykazu leków, które mogą być automatycznie zamieniane/stosowane zamiennie,
- uwzględnienie w procedurach przetargowych możliwości zakupu leków biologicznych w celu kontynuacji terapii
- konieczność używania zarówno nazwy handlowej jak i niezastrzeżonej nazwy międzynarodowej każdorazowo w dokumentacji medycznej
- odnotowywanie w dokumentacji medycznej wszystkich istotnych informacji związanych z zamianą leku biologicznego (nazwy obu preparatów, data zamiany, informacja odnośnie zgody pacjenta) [55, 56]

Chociaż minęło już ponad 10 lat od wprowadzenia na terenie UE pierwszego biosymilaru, jak dotąd, nie udowodniono występowania różnic pomiędzy lekami oryginalnymi a biosymilarami w kontekście bezpieczeństwa stosowania. (W związku z tym kluczowe wydaje się czujne śledzenie baz danych zbierających zgłoszenia spontaniczne działań niepożądanych) [19]. Do tej pory przeprowadzono szereg randomizowanych badań klinicznych, które wykazały, że zamiana leku referencyjnego na biosymilar i/lub na odwrót nie ma istotnego wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo terapii [23, 42, 43]. Zamiana leku biologicznego, oryginalnego na biosymilar lub na odwrót jest dozwolona i nie powinna budzić wątpliwości, pod warunkiem zachowania odpowiedniej ostrożności, monitorowania terapii oraz należytego poinformowania pacjenta.

Wnioski

Leki biopodobne jakkolwiek nie ustępują skutecznością swoim oryginalnym odpowiednikom (lekom referencyjnym), mogą charakteryzować się odmiennym profilem bezpieczeństwa w obrębie substancji czynnej a nawet określonej serii. Wprowadzenie w ciąg następnych kilku lat do obrotu w UE wielu nowych biosymularów przyniesie niewątpliwie znaczne oszczędności dla ochrony zdrowia. Będzie stanowić jednak wyzwanie dla nadzoru nad bezpieczeństwem ich stosowania, stąd podkreśla się konieczność wprowadzenia nowych i rozwijania już istniejących narzędzi i programów monitorowania terapii z użyciem leków biologicznych, w tym leków biologicznych równoważnych.

W świetle złożoności strukturalnej i wieloetapowości procesu wytwarzania leków biologicznych, ostatnie sygnały bezpieczeństwa podnoszone w związku z zanieczyszczeniem wielu leków o nieporównywalnie prostszych metodach otrzymywania nitrozoaminami nakazuje zachować tym większą czujność w odniesieniu do leków biologicznych.

Prawidłowa kwalifikacja, stałe monitorowanie i świadome stosowanie leczenia wspomagającego pozostaje najskuteczniejszą strategią zapobiegania działaniom niepożądanym. W celu zwiększenia powodzenia zastosowanej terapii, zmniejszenia nasilenia i częstotliwości działań niepożądanych oraz uniknięcia ryzyka nieskutecznej terapii spowodowanej niewłaściwym dobozem dawki należy rozważyć prowadzenie terapii biologicznej monitorowanej stężeniami leku, jak również rutynowego oznaczania miana przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce leku. Obecnie brak jest wytycznych poświęconych tym zagadnieniom.

W codziennej praktyce klinicznej ważna jest edukacja pacjentów i ich uświadamianie na temat działań niepożądanych towarzyszących terapii oraz uczulanie na sygnały związane z ich występowaniem.

Należy zachęcać do proaktywnych form nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków włącznie z angażowaniem pacjentów w celu zwiększenia ilości spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych, które są filarem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Niezbędna jest również dalsza edukacja personelu medycznego odnośnie potrzeby i celowości dokumentowania w historii leczenia pacjenta nazwy handlowej i serii biologicznego produktu leczniczego oraz przypominanie o prawnym obowiązku ich podania przy zgłaszaniu działań niepożądanych.

Leki biologiczne muszą być identyfikowalne niezależnie od systemu ochrony zdrowia, jego infrastruktury i oprogramowania służącego do elektronicznej rejestracji i przetwarzania danych medycznych i ich wzajemnego powiązania, które obecnie różnią się pomiędzy krajami członkowskimi. Należy dołożyć starań aby zwiększyć dostępność danych dotyczących ekspozycji na leczenie biologiczne. W ramach uzupełnienia i wzmocnienia danych pochodzących z raportowania spontanicznego celowe byłoby tworzenie rejestrów/baz danych zawierających dane nt zastosowanego leczenia biologicznego, które również mogłyby się przyczynić do poprawy/wzmocnienia identyfikowalności.

Sugeruje się, że przydatnym rozwiązaniem byłoby wprowadzenie usprawnień/powiązania między systemami informatycznymi rejestrującymi historię leczenia, obrót lekami czy rozliczaniem leków na konkretnego pacjenta.

Duże nadzieje upatruje się w rozwoju nowych technologii, projektowania aplikacji na smartfony i powiązań oprogramowania w szpitalach gabinetach lekarskich wspierających raportowanie działań niepożądanych. Aby zwiększyć użyteczność takich rozwiązań oraz dostosować zaleceń wynikających z Good Pharmacovigilance Practice należy uświadamiać producentów oprogramowania szpitalnego o potrzebie odnotowania informacji na temat stosowanego leczenia biologicznego w historii leczenia i przekazywania każdorazowo podczas wizyty na której miało miejsce podanie.

Postuluje się zaangażowanie farmaceutów będących ekspertami od farmakoterapii do monitorowania działań niepożądanych i optymalizacji leczenia na oddziałach szpitalnych. Indywidualne monitorowanie stanu pacjentów zwiększa ich świadomość, poprawia stosowanie się do zaleceń ich

zaangażowanie w leczenie. Z kolei łatwy dostęp do farmaceuty w aptece powoduje, że osoby je odwiedzające częściej i chętniej niż w gabinecie lekarskim opowiadają o wszelkich zmianach wśród ordynowanych leków jak i działaniach niepożądanych towarzyszących terapii.

Niezbędne jest również prawne uregulowanie kwestii związanych ze wzmocnieniem identyfikowalności i zamianą leków biologicznych na poziomie europejskim lub krajów członkowskich lub przynajmniej wprowadzenie jasnych wytycznych dla lekarzy i farmaceutów w tym zakresie.

Wzmoczone monitorowanie stosowania leków biologicznych jest szczególnie istotne w populacjach pediatrycznej i geriatrycznej (najczęściej pomijanych w badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację), u których farmakokinetyka leków może przebiegać odmiennie a czynniki ryzyka oraz choroby współistniejące mogą wpływać na efekty terapii. Jak w przypadku wszystkich nowych terapii, konieczne jest poznanie bezpieczeństwa leków biologicznych w perspektywie długoterminowej.

Piśmiennictwo:

1. Konstantinidou S, Papaspiliou A, Kokkotou E. Current and future roles of biosimilars in oncology practice (Review). *Oncology Letters*. 2020;19(1):45–51.
2. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals [Internet]. European Medicines Agency. 2019. s. 395–411. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
3. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, i in. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs HHS Public Access India in 2007. Oncology biosimilars are now widely marketed in several countries in Europe, and in. *Lancet Oncol*. 2015;151016(1314):594–605.
4. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. 2016;44(April):1–6.
5. Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. T. 18, Expert Opinion on Drug Safety. Taylor & Francis; 2019. s. 231–40.
6. Santos SB, Sousa Lobo JM, Silva AC. Biosimilar medicines used for cancer therapy in Europe: a review. *Drug Discovery Today*. 2019;24(1):293–9.
7. Fornasier G, Tadorelli M, Francescon S, Polesel J, Aliberti M, De Paoli P, i in. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018;40(4):795–802.
8. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies. *Biotechnology Law Report*. 2011;30(2):235–42.
9. Schellekens H, Smolen JS, Dicato M, Rifkin RM. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. T. 17, *The Lancet Oncology*. 2016. s. e502–9.

10. Modern Healthcare Institute. Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce - raport; październik 2019
11. Pitts PJ, Louet H Le, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. T. 17, *The Lancet Oncology*. 2016. s. e486–92.
12. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. T. 40, *International Journal of Clinical Pharmacy*. Springer International Publishing; 2018. s. 832–41.
13. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków - rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Bezpieczeństwo farmakoterapii*. 2010;66(4):275–88.
14. O’Callaghan J, Griffin BT, Morris JM, Bermingham M. Knowledge of Adverse Drug Reaction Reporting and the Pharmacovigilance of Biological Medicines: A Survey of Healthcare Professionals in Ireland. *BioDrugs*. 2018;32(3):267–80.
15. Najwyższa Izba Kontroli, Delegatura w Poznaniu. Raport o wynikach kontroli: Monitorowanie niepożądanych działań leków. 2020;1–110.
16. European Medicines Agency. Legal framework: Pharmacovigilance [Internet]. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework-pharmacovigilance>
17. Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka we współpracy z Kancelarią Baker&McKenzie. Raport regulacyjny dotyczący leków biologicznych i biopodobnych. 2014;1–66.
18. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP): Introduction. 2017.
19. Ingrasciotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, Giezen T, Atzeni F, Trifirò G. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Safety*. 2018;41(11):1013–22.
20. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, ze zm.).
21. Zomerdijk IM, Sayed-Tabatabaei FA, Trifir G, Blackburn SCF, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU: A descriptive study. *Drug Safety*. 2012;35(4):299–314.
22. Lepelaars LRA, Renda F, Pani L, Pimpinella G, Leufkens HGM, Trifirò G, i in. Comparing safety information of biosimilars with their originators: a cross-sectional analysis of European risk management plans. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(4):738–63.
23. European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V – Risk Management Systems, EMA/838713/2011 Rev 2*. 2017;(March 2017):PG 7-8.
24. European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module 16 - Addendum I – Educational materials. Guideline. 2015;(0):6.

25. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). 2017; (March):5.
26. Comirnaty Covid-19 mRNA Vaccine Risk Management Plan (RMP); December 2020
27. European Medicines Agency. European public assessment reports: background and context [Internet]. 2015. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>
28. European Medicines Agency. Periodic safety update reports (PSURs) [Internet]. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
29. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1* Guideline. 2013; (April):1–69.
30. Post-authorisation safety studies (PASS). European [Internet]. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0>
31. Zielińska Ł, Cerbin-Koczorowska M. Rola farmaceuty w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii The role of the pharmacist in pharmacovigilance. *Farmacja Współczesna*. 2017;10:177–83.
32. Abou Taam M, Ferard C, Rocle P, Maison P. Interest of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: Post-authorization safety studies in regulatory pharmacovigilance activity. *Therapie*. 2019;74(2):301–6.
33. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). RegS09. 2012;(February):1–47.
34. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring [Internet]. Ema/169546/2012. 2013. s. 27. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
35. Skoczyńska M, Wiland P. Immunological mechanisms responsible for biologic agents' adverse reactions | Mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za działania niepożądane leków biologicznych. *Alergia Astma Immunologia*. 2018;23(1):14–23.
36. Francescon S, Fornasier G, Baldo P. EU pharmacovigilance regulatory requirements of anticancer biosimilar monoclonal antibodies. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018;40(4):778–82.
37. Stevenson JG, Popovian R, Jacobs I, Hurst S, Shane LG. Biosimilars: Practical Considerations for Pharmacists. T. 51, *Annals of Pharmacotherapy*. 2017. s. 590–602.

38. European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (Rev 1). 18 May 2017
39. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, i in. Traceability of biologicals: Present challenges in pharmacovigilance. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(1):63–72.
40. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, i in. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(14):1403–8.
41. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, i in. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188–95.
42. Woron J, Kocić I. Leki biopodobne - Szansa czy zagrożenie? *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2014;37(221):311–5.
43. DemosEUROPA. Leki biologiczne w polskim systemie ochrony zdrowia. Raport demosEUROPA – Centrum Strategii Europejskiej. 2015
44. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. kwiecień 2017;31(2):83–91.
45. Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, Wolff-Holz E, Hidalgo-Simon A. Identifiability of Biologicals in Adverse Drug Reaction Reports Received From European Clinical Practice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019;105(4).
46. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1. 2014;44(October 2014):1–7.
47. Vermeer NS, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Domergue F, Egberts TCG, Leufkens HGM, i in. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: A cross-sectional study in the FDA adverse event reporting system (FAERS) and eudravigilance databases. *Drug Safety*. 2013;36(8):617–25.
48. Cutroneo PM, Isgrò V, Russo A, Ientile V, Sottosanti L, Pimpinella G, i in. Safety Profile of Biological Medicines as Compared with Non-Biologicals: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System Database. *Drug Safety*. 2014;37(11):961–70.
49. Klein K, Scholl JHG, Vermeer NS, Broekmans AW, Van Puijenbroek EP, De Bruin ML, i in. Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports. *Drug Safety*. 2016;39(2):185–92.
50. Stevenson JG, Green L. Biologics, pharmacovigilance, and patient safety: It's all in the name. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2016;22(8):927–30.
51. FDA. Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry. US Department of Health and Human Services. 2017;1–15.

52. Baran A, Skoczyńska K. Istotne zmiany w monitorowaniu bezpieczeństwa leków w Polsce oraz Europie Significant changes in monitoring of drug safety in Poland and Europe. 2014;18–24.
53. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). . 2017;Revision 2(July):144.
54. Neumann D. Leki biopodobne w aspekcie optymalizacji wydatków na ochronę zdrowia. Farmacja Współczesna. 2013;6:80–8.
55. Hus I, Drozd-Sokołowska J, Gil L, Lech-Marańda E, Giannopoulos K, Giebel S, i in. The use of biosimilars in hematooncology - Position statement of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine. Acta Haematologica Polonica. 2019;50(2):51–6.
56. Wysocki PJ, Krzakowski M, Walewski J, Duszyńska M, Wojtukiewicz MZ, Kowalski D, i in. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w sprawie wprowadzenia krajowych standardów stosowania leków biologicznych. Hematologia. 2017;8(4):293–8.
57. FDA. Purple Book: Database of Licensed Biological Products. Updated May 11, 2020. <https://purplebooksearch.fda.gov/>. Accessed May 13, 2020
58. H. Szoka PS. Zakres odpowiedzialności farmaceuty w terapii przy użyciu leków biopodobnych — uregulowania prawne EMA. Forum Nefrologiczne. 2016;9(4):268–71.
59. Rifkin RM, Peck SR. Biosimilars: Implications for Clinical Practice. Journal of oncology practice. 2017;13(9):24s-31s.
60. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. Drugs. 2018;78(4):463–78.
61. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, i in. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. BioDrugs. 2018;32(1):27–52.
62. Rugo HS, Rifkin RM, Declerck P, Bair AH, Morgan G. Demystifying biosimilars: Development, regulation and clinical use. Future Oncology. 2019;15(7):777–90.
63. Lucio SD, Pharm D. Biosimilars : Primer for the Health-System Pharmacist. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(22):2004–17.