

Zamiana leku biologicznego na biopodobny w aptecę w świetle obowiązujących przepisów – obowiązki lekarza i farmaceuty

# Leki pod specjalnym nadzorem

fot. iStockphoto

Lek biologiczny to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to z kolei substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego. Jak wyjaśnia prof. Paweł Grieb, leki biologiczne to „leki, których wspólną cechą jest to, że ich substancje aktywne są biologicznymi polimerami lub agregatami (strukturami) supermolekularnymi wytwarzanymi przez żywe organizmy lub hodowle żywych komórek. Leki biologiczne obejmują całe spektrum substancji czynnych, od stosunkowo mało skomplikowanych, jak hormon wzrostu lub insulina, poprzez bardziej złożone, jak przeciwciała, aż do wektorów genowych czy wirusów. Ostatnio do leków biologicznych zalicza się nawet komórki podawane w celach leczniczych” (fragmenty, Krótkie kompendium na temat leków biopodobnych, w: Przyszłość leków bionastępczych w Polsce, 4 listopada 2011 r., Fundacja Lege Pharmaciae i Fundacja Urszuli Jaworskiej).

Leki biologiczne są więc z samej swej natury lekami odmiennymi niż leki chemiczne – poszczególne serie tych produktów mogą się różnić od siebie, a wszelkie zmiany w materiałach wyjściowych i metodzie wytwarzania wpływają na cechy produktu, w tym na jego bezpieczeństwo. Leki te wymagają do scharakteryzowania i oznaczenia jakości połączenia badań fizykochemicznych i biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą. W procedurze rejestracji leków biologicznych usta-

nowiono dla nich szczególne wymagania, uwzględniające ich wyjątkowy charakter, odmienny od leków chemicznych. Na przykład podmiot wnoszący o rejestrację produktu biologicznego jest zobowiązany m.in. do opisania i udokumentowania pochodzenia i historii materiałów wyjściowych (pkt 3.2.1.1 lit. C załącznika 1 do dyrektywy 2001/83).

W ramach kategorii leków biologicznych funkcjonuje podkategoria leków biopodobnych, zwanych również lekami bionastępczymi (*follow-on biologics*). Produkty biopodobne to leki biologiczne, które zostały opracowane jako produkty podobne do istniejącego produktu biologicznego. W dokumentach europejskich, np. w *Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)* z 27 września 2012 r., podkreśla się, że produkt biopodobny to „nie to samo co lek generyczny, który ma prostszą strukturę chemiczną i jest uznawany za identyczny w stosunku do jego produktu referencyjnego”. Zgodnie z pkt 2.1. wytycznych Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency – EMA*) *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*: „Ze względu na złożoność produktów biologicznych podejście do produktów generycznych nie jest odpowiednie dla tych produktów”.

W związku z tym również procedura rejestracji leków biopodobnych uwzględnia fakt, że takie leki mogą – ze względu na swój charakter – nie spełniać definicji

generycznego odpowiednika. Jeśli tak jest, wymaga się przedstawienia dodatkowej dokumentacji dotyczącej w szczególności profilu klinicznego i toksykologicznego (art. 10 ust. 4 dyrektywy 2001/83 oraz część II pkt 4 załącznika 1 do dyrektywy 2001/83 Podobne biologiczne produkty lecznicze). A zatem standardowe, generyczne podejście (wymóg wykazania biorównoważności wobec produktu referencyjnego poprzez wykonanie badań biodostępności), możliwe do zastosowania wobec większości produktów chemicznych, nie jest zasadniczo właściwe w wypadku produktów biologicznych ze względu na ich złożoność. Legislador europejski wyraźnie odróżnia rejestrację produktów biologicznych od chemicznych. Skoro na etapie rejestracji produkt generyczny i biopodobny są traktowane odmiennie, odmiennie powinny być traktowane również na kolejnych etapach życia produktu.

### **Szczególne monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych**

Z uwagi na różnice pomiędzy produktami biologicznymi związane z samą ich naturą i pochodzeniem oraz na to, że najmniejsze różnice mogą wywoływać zjawisko immunogenności, leki biologiczne podlegają szczególnemu monitorowaniu w zakresie bezpieczeństwa. Nowe europejskie przepisy dotyczące monitorowania bezpieczeństwa wprowadzone na mocy rozporządzenia 1235/2010 oraz dyrektywy 2010/84 wyraźnie wskazują, że „leki biologiczne, w tym biopodobne produkty lecznicze, stanowią priorytet dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” (pkt 17 preambuły rozporządzenia 1235/2010 oraz pkt 10 dyrektywy 2010/84). W przepisach tych rozwinięto i uszczegółowiono regulacje dotyczące monitorowania leków biologicznych. Przede wszystkim wprowadzono obowiązek wskazania serii produktu leczniczego biologicznego w przypadku zgłaszania działań niepożądanych, dodatkowego monitorowania leków biologicznych oraz składania regulatorowi okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa również w wypadku leków biopodobnych, pomimo że chemiczne leki generyczne zostały z tego obowiązku co do zasady zwolnione. Do dyrektywy 2001/83 wprowadzony został art. 102 (e) zobowiązujący państwa członkowskie do podjęcia wszystkich stosownych środków w celu wyraźnego zidentyfikowania każdego biologicznego produktu leczniczego przepisywanego, wydawanego lub sprzedawanego na ich terytorium, który jest przedmiotem zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych, przy należytych uwzględnieniu nazwy produktu leczniczego i numeru serii, za pomocą metod gromadzenia informacji, a w razie konieczności poprzez podjęcie działań następczych w odniesieniu do zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych. Jest to wyjątek wobec całego systemu, który wymaga jedynie podania nazwy produktu leczniczego. Legislador europejski dał więc wyraz różnicy pomiędzy produktami biologicznymi

a innymi produktami leczniczymi, wprowadzając zasadę, że wszystkie biologiczne produkty lecznicze powinny być dokładniej nadzorowane, możliwe jest bowiem, że nawet pomiędzy seriami tego samego produktu będą występowały pewne różnice.

Co więcej, rozporządzenie 1235/2010, a także dyrektywa 2010/84 wprowadziły dodatkowe oznakowanie produktów leczniczych, co do których podjęto decyzję, że mają być dokładniej monitorowane. W charakterystyce produktów leczniczych (ChPL) i ulotce tych leków umieszcza się czarny trójkąt równoboczny, po którym dodaje się sformułowanie: „Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu”. Europejska Agencja Leków ma publikować listę takich produktów z uwzględnieniem doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków. Substancje nowe oraz biologiczne produkty lecznicze podlegają obowiązkowemu uwzględnieniu w liście, a tym samym poddane są dodatkowemu monitorowaniu.

Umieszczenie czarnego symbolu na lekach biologicznych ma być sygnałem dla lekarzy i pacjentów, że należy zachować szczególną ostrożność przy ich stosowaniu. Zgodnie z wytycznymi w zakresie dodatkowego monitorowania podmioty odpowiedzialne, których produkty są objęte tym obowiązkiem, są zobowiązane uwzględnić status dodatkowego monitorowania we wszystkich materiałach dystrybuowanych do personelu medycznego i pacjentów, a także podjąć wszelkie działania niezbędne do zapewnienia zgłaszania działań niepożądanych.

### **Zamiennictwo apteczne a leki biologiczne – co mogą i powinni lekarz i farmaceuta**

Obowiązujące w Polsce przepisy dotyczące przepisywania leków przez lekarza oraz zamiany w aptece leku przepisane przez lekarza na inny lek nie uwzględniają szczególnego charakteru leków biologicznych, co w połączeniu z brakiem świadomości szczególnego charakteru tych leków może mieć daleko idące negatywne konsekwencje. Dlatego lekarze wypisujący recepty na leki biologiczne i farmaceuci, którzy je realizują, mają tu szczególne zadania i obowiązki.

Po pierwsze, przepisując leki biologiczne, lekarz powinien zwracać uwagę na to, że referencyjne leki biologiczne i leki do nich biopodobne mają zwykle tę samą nazwę międzynarodową (INN). Pomimo wytycznych WHO w tym zakresie identyczna nazwa INN wielu produktów biologicznych i biopodobnych nie pozwala często na odróżnienie tych leków (ich identyfikację) i nie odzwierciedla w sposób należyty potencjalnych różnic między nimi. Przepisywanie leków biologicznych przy użyciu wyłącznie INN prowadzi do przesunięcia na farmaceutę zadania wyboru odpowiedniego produktu spośród leków, między którymi występują z natury różnice.

Należy zresztą wskazać, że legislator europejski, ustanawiając przepisy wykonawcze dotyczące wzajem-

nej uznawalności recept w UE i przyjmując jako zasadę przepisywanie leków na podstawie nazwy zwyczajowej, przewidział zarazem wyraźne odstępstwo w odniesieniu do leków biologicznych. W dyrektywie wykonawczej 2012/52 z 20 grudnia 2012 r. ustanawiającej środki ułatwiające uznawanie recept lekarskich wystawionych w innym państwie członkowskim wskazał bowiem, że „nazwy handlowej produktu leczniczego należy używać wyłącznie w celu zapewnienia jasnej identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, określonych w pkt 3.2.1.1. lit. b) załącznika 1 do dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, ze względu na szczególne cechy tych produktów”. Po drugie, lekarz powinien sobie zdawać sprawę, że lek przepisany przy użyciu nazwy handlowej może zostać zamieniony przez farmaceutę w aptece na inny lek refundowany, spełniający kryteria z art. 44 ust. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji). Chodzi o leki mające tę samą nazwę międzynarodową, dawkę, postać farmaceutyczną, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, których cena detaliczna jest niższa niż cena leku przepisanego na receptę. Leki biologiczne nie są wyłączone z tego mechanizmu. Jeżeli więc lekarz nie skorzysta z klauzuli o braku możliwości zamiany leków („nie zamieniać”), może się zdarzyć, że decyzję o ordynacji danego refundowanego leku biologicznego wydawanego w aptece podejmie w istocie farmaceuta albo sam pacjent, na którego żądanie farmaceuta musi wydać tańszy odpowiednik zgodnie z art. 44 ust. 2 ustawy o refundacji. Jeśli pacjent nie poinformuje o tym lekarza, ten może nie wiedzieć, że chory przyjmuje inny lek niż ten zaordynowany przez niego, co w wypadku leków biologicznych może mieć duże znaczenie, także z punktu widzenia odpowiedzialności.

Biorąc pod uwagę szczególny charakter leków biologicznych, lekarz przepisujący taki lek (lek referencyjny lub biopodobny) ma wyraźny obowiązek zadbać, aby nie doszło w aptece do zamiany leku na inny, jeśli w danym wypadku może to mieć dla pacjenta negatywne konsekwencje medyczne. Klauzula „nie zamieniać”, którą lekarz może umieścić na receptce, jest w obecnym stanie prawnym podstawowym (i jedynym) narzędziem umożliwiającym lekarzom zachowanie kontroli nad farmakoterapią lekami biologicznymi w celu zapewnienia leczenia takim lekiem, jaki został dobrany dla danego pacjenta zgodnie z najlepszą wiedzą i doświadczeniem lekarza.

Po trzecie, lekarz jest zobowiązany poinformować pacjenta o charakterze zastosowanej terapii i ryzyku związanym z jej stosowaniem i ewentualną zamianą, jeśli lekarz nie decyduje się skorzystać z klauzuli „nie zamieniać”.

Jak wyjaśniono powyżej, farmaceuta ma obowiązek na żądanie pacjenta wydać lek „zamienny”, o ile speł-

nia on kryteria zawarte w art. 44 ust. 2 ustawy o refundacji, chyba że na receptce widnieje adnotacja „nie zamieniać”. Z drugiej jednak strony zgodnie z art. 96 ust. 4 ustawy z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, farmaceuta i technik farmaceutyczny mogą odmówić wydania produktu leczniczego, jeżeli jego wydanie może zagrażać życiu lub zdrowiu pacjenta. Ponadto zgodnie z art. 2a ust. 1 pkt 4 ustawy z 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich wykonywanie zawodu farmaceuty polega m.in. na sprawowaniu opieki farmaceutycznej polegającej na dokumentowanym procesie, w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad prawidłowym przebiegiem farmakoterapii w celu uzyskania określonych jej efektów. Zgodnie zaś z pkt 3 art. 2a ust. 1 teże ustawy, w ramach zawodu farmaceuty mieści się również udzielanie informacji i porad dotyczących działania i stosowania produktów leczniczych. Obowiązek informacyjny ciąży również na farmaceutce na mocy § 2 ust. 1 pkt 3 rozporządzenia ministra zdrowia z 18 października 2002 r. w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Przepis ten wskazuje mianowicie, że farmaceuta jest zobowiązany udzielać, w razie potrzeby, osobie odbierającej produkt leczniczy lub wyrób medyczny informacji co do sposobu jego stosowania i przechowywania oraz innych dotyczących działania farmakologicznego i ewentualnych interakcji, w które może on wchodzić. Oznacza to, że wydając lek biologiczny, farmaceuta powinien poinformować pacjenta o jego szczególnej naturze, wydając zaś zamiennik – o ryzyku, jakie może się z tym wiązać.

Z obowiązku działania dla dobra pacjenta zarówno po stronie lekarza, jak i farmaceuty wynikają szczególne powinności w związku ze specyfiką leków biologicznych. Ich spełnienie jest istotne także z punktu widzenia odpowiedzialności. Jeżeli lekarz zgodzi się na zamiennictwo, nie korzystając z klauzuli „nie zamieniać” w sytuacji, gdy zamiana leku biologicznego na inny o tej samej nazwie międzynarodowej jest w świetle wiedzy medycznej potencjalnie szkodliwa i pacjent w konsekwencji dozna szkody, to lekarz, a także zatrudniający go podmiot leczniczy będą ponosić z tego tytułu odpowiedzialność cywilną wobec poszkodowanego. W sytuacji gdy farmaceuta naruszy swoje obowiązki, w szczególności obowiązki informacyjne wobec pacjenta, poszkodowany pacjent także będzie mógł dochodzić roszczeń z tego tytułu. W praktyce jednak, jako że szlak roszczeń przeciwko aptekom nie jest na razie przetarty, pacjenci wybiorą w takiej sytuacji zapewne pozew przeciwko podmiotowi leczniczemu i lekarzowi.

*Natalia Łojko, radca prawny i członek Praktyki Prawa Farmaceutycznego, Ochrony Zdrowia i Odpowiedzialności za Produkt;  
Ewa Rutkowska, adwokat i partner wspólnierujący Praktyką Prawa Farmaceutycznego, Ochrony Zdrowia i Odpowiedzialności za Produkt,  
kancelaria prawna Baker & McKenzie Krzyżowski i Wspólnicy Sp.k.*