

Piotr J. Wysocki¹, Maciej Krzakowski², Jan Walewski³, Monika Duszyńska⁴,
Marek Z. Wojtukiewicz⁵, Dariusz Kowalski⁶, Rafał Zysk⁷

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Kancelaria Adwokacka Law for Lawsciences w Warszawie

⁵Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁶Oddział Zachowawczy w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁷Kancelaria doradczą Health Economics Consulting w Warszawie

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w sprawie wprowadzenia krajowych standardów stosowania leków biologicznych

Polish Society of Clinical Oncology position statement on the urgent need
of introduction of national standards for utilization of biologic drugs

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wysocki PJ, Krzakowski M, Walewski J et al. Polish Society of Clinical Oncology position statement on the urgent need of introduction of national standards for utilization of biologic drugs. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 259–263. DOI: 10.5603/OCP.2017.0037.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Oddział Kliniczny Onkologii,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Klinika i Katedra Onkologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie
e-mail: pwysocski@plusnet.pl

STRESZCZENIE

Od 2018 roku onkolodzy kliniczni będą mieli do dyspozycji leki biopodobne (przeciwciała monoklonalne) o działaniu przeciwnowotworowym, będące odpowiednikami oryginalnych leków biologicznych stosowanych w praktyce klinicznej od wielu lat. Pojawienie się leków biopodobnych stanowi dużą szansę na redukcję kosztów leczenia onkologicznego, zmniejszenie ograniczeń w stosowaniu leków biologicznych oraz wzrost możliwości optymalizacji leczenia onkologicznego. Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że leki biopodobne nie są lekami generycznymi, a ich stosowanie musi być prowadzone zgodnie z określonymi zasadami. Jedną z najważniejszych kwestii jest brak możliwości swobodnego zamieniania preparatów biologicznych o takim samym działaniu bez medycznego uzasadnienia. W większości krajów Unii Europejskiej, w kontekście wprowadzania leków biopodobnych, opracowano narodowe wytyczne dotyczące stosowania leków biologicznych i listy leków mogących podlegać automatycznej zamianie. Brak takich wytycznych w Polsce może utrudniać efektywne i bezpieczne stosowanie leków biologicznych w dobie leków biopodobnych.

Słowa kluczowe: leki biopodobne, przeciwciała monoklonalne, substytucja, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

ABSTRACT

Biosimilar anti-cancer monoclonal antibodies will be introduced into clinical practice in 2018. The advent of anti-cancer biosimilars may lead to reduction of the global costs of cancer treatment, diminish the current limitations related to biological drugs and improve the optimization of cancer therapy. However, one has to realize that biosimilar drugs are not generics, and cancer treatment based on biological (biosimilar) drugs should follow stringent rules. One of the most important general rules is the prohibition of automatic substitution of biological drugs without clinical indications. In the face of introduction of biosimilars, the majority of EU countries, but not Poland, has generated national standards for the utilization of biologic drugs, along with lists of drugs which can

Wstęp

Istotny postęp w systemowym leczeniu nowotworów, który dokonał się w ciągu ostatnich dwóch dekad, był możliwy dzięki poznaniu biologii nowotworów i określeniu mechanizmów warunkujących rozwój i progresję nowotworów. Dzięki temu udało się zdefiniować cele molekularne, które stały się podstawą do opracowania tak zwanych terapii celowanych. Większość pierwszych leków ukierunkowanych molekularnie, które wprowadzono do praktyki klinicznej w onkologii, stanowiły przeciwciała monoklonalne, mające za zadanie wiązanie i unieczynnienie receptorów błonowych lub ich ligandów. Przeciwciała monoklonalne stanowią jedno z najbardziej skomplikowanych form leków biologicznych, co jest związane zarówno z wielkością cząsteczki, jak i z niezwykle skomplikowaną budową przestrzenną. Struktura przestrzenna przeciwciał monoklonalnych to wynik potranslacyjnej obróbki łańcuchów białkowych, która jest niezbędna do uzyskania odpowiedniej konformacji przeciwciała warunkującej uzyskanie oczekiwanych cech biologicznych leku (powinowactwo, swoistość, immunogenność czy czas półtrwania).

Wiele leków biologicznych wprowadzonych do praktyki klinicznej istotnie poprawiło rokowanie chorých onkologicznych i stanowiło przełom w leczeniu nowotworów — były to między innymi: trastuzumab, rituksymab, cetuksymab i panitumumab oraz przeciwciała anty-CTLA4 i anty-PD1 lub anty-PDL1.

Szanse związane z lekami biopodobnymi

Koszty leków biologicznych stanowią obecnie około 20% wszystkich wydatków na farmakoterapię w krajach rozwiniętych i są w dużej mierze odpowiedzialne za konieczność nieustannego zwiększania nakładów na leczenie onkologiczne. Kończący się okres ochrony patentowej dla poszczególnych leków biologicznych stwarza szanse na pojawienie się leków biopodobnych, które potencjalnie powinny spowodować redukcję kosztów i zwiększenie dostępności terapii ukierunkowanych molekularnie opartych na lekach biologicznych. W krajach o dużych ograniczeniach ekonomicznych, takich jak Polska, dostępność leków biologicznych w programach lekowych nie jest równoznaczna z możliwościami ich stosowania zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami. W przypadku wielu leków innowacyjnych aktualnie obowiązujące w Polsce decyzje refundacyjne nie obejmują finansowania wszystkich zarejestrowanych

wskazań. Pojawienie się leków biopodobnych powinno w krótkim czasie przełożyć się na znaczące obniżenie cen i pojawienie się leków biologicznych w katalogu chemioterapii lub programach lekowych, co umożliwi stosowanie tych terapii zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i bez ograniczenia zapisami programów lekowych. Zarejestrowane w ostatnim czasie leki biopodobne zostały poddane dokładnej ocenie w ramach badań klinicznych i nie ma wątpliwości co do skuteczności większości z nich (skuteczność ta jest porównywalna z oryginalnymi odpowiednikami). Należy pamiętać, że proces rejestracji leków biopodobnych w poszczególnych wskazaniach leku oryginalnego jest w dużej mierze wynikiem ekstrapolacji relatywnie ograniczonych danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danego leku biopodobnego w kontekście całego spektrum wskazań dla leku oryginalnego. Procedura ta jest jednak zaakceptowana przez agencje regulatorowe i stanowi niezbędne ułatwienie dla ograniczenia kosztów badania i rozwoju leków biopodobnych, które muszą mieć znacząco niższą cenę niż leki oryginalne.

Różnice między lekami biopodobnymi a generycznymi

W przypadku większości leków stosowanych w onkologii, będących prostymi związkami chemicznymi (chemioterapeutyki, leki hormonalne, drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz), wygaśnięcie ochrony patentowej było związane z natychmiastowym pojawieniem się na rynku leków generycznych. Prowadziło to, w krótkim czasie, do znacznego obniżenia ceny leków oryginalnych oraz poprawy dostępności do wciąż relatywnie nowych metod leczenia systemowego. Produkcja leków generycznych, będących identyczną kopią leku oryginalnego, jest relatywnie łatwa, opiera się bowiem na syntezie prostych związków chemicznych o niewielkiej masie cząsteczkowej. Warunkiem wprowadzenia leku generycznego na rynek jest wyłącznie wykazanie tego samego składu, postaci, biodostępności oraz właściwości farmakologicznych w porównaniu z lekiem oryginalnym.

W porównaniu z lekami generycznymi produkcja leków biopodobnych stanowi ogromne wyzwanie. Proces produkcji leku biologicznego, powstającego przy wykorzystaniu żywych organizmów (genetycznie modyfikowanych komórek), jest niezwykle skomplikowany. Produktem końcowym jest białko, które swoje funkcje biologiczne zawdzięcza określonej strukturze przestrzennej. Konformacja białka jest uwarunkowana nie tylko odpowiednią sekwencją aminokwasów w łań-

cuchach polipeptydowych, ale także — przede wszystkim — procesami zachodzącymi podczas potranslacyjnej modyfikacji białek (m.in. obróbka proteolityczna, hydroksylacja, glikozylacja, fosforylacja, ubikwitynacja czy poliribozylicja). Podczas tych procesów do łańcuchów polipeptydowych przyłączone zostają różnorodne reszty cukrowcowe odpowiedzialne za powstawanie wiązań wewnątrz cząsteczki białka, które nadają jej odpowiednią strukturę przestrzenną warunkującą prawidłowe (oczekiwane) funkcjonowanie. W przypadku przeciwnie odpowiednia struktura przestrzenna warunkuje krytyczne właściwości farmakologiczne tych białek, takie jak swoistość antygenowa, powinowactwo do komórek układu odpornościowego, czas półtrwania czy immunogenność.

Potencjalna ogromna ilość zmiennych (czynniki fizyczne, chemiczne i biologiczne), nawet w wyniku subtelnych modyfikacji funkcji hodowanych w bioreaktorach komórek, może w istotny sposób zmienić cechy produkowanego leku biologicznego. W związku z tym wytwarzanie leku biologicznego wymaga stosowania bardzo rozbudowanych metod kontroli i walidacji, gwarantujących oczekiwaną aktywność farmakologiczną produktu końcowego. Idealną sytuacją jest zatem wytwarzanie leku biologicznego w określonych i niezmiennych warunkach, pozwalających w długiej perspektywie czasowej uzyskiwać dokładnie ten sam produkt końcowy. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że leki biologiczne powstają w żywych komórkach, których funkcje są uzależnione od ogromnej liczby zmiennych (np. wiek komórek, skład pożywki, temperatura otoczenia, ciśnienie atmosferyczne, promieniowanie elektromagnetyczne), z założenia wiadomo, że cechy leków biologicznych pochodzących od jednego producenta mogą zmieniać się w czasie, a te same leki biologiczne pochodzące z różnych wytwórni tego samego producenta — charakteryzować się niewielkimi różnicami. Dla przykładu, z uwagi na możliwość istnienia niewielkich odmienności między preparatami trastuzumabu produkowanymi w Europie i Stanach Zjednoczonych, w niektórych badaniach klinicznych porównywano równocześnie lek biopodobny z trastuzumabem-US i trastuzumabem-EU.

W przypadku leków biopodobnych, w odróżnieniu od leków generycznych, nie wystarczy wykazać, że lek jest identyczny z oryginalnym pod względem budowy chemicznej, czyli sekwencji aminokwasów w łańcuchach polipeptydowych. W wypadku leków biologicznych, jak wspomniano wyżej, identyczna budowa chemiczna nie oznacza tej samej struktury przestrzennej i identycznego efektu biologicznego, a przez to takiego samego potencjału przeciwnowotworowego i profilu bezpieczeństwa. W przypadku leków biopodobnych trzeba nie tylko udowodnić niezmiennie i optymalne warunki produkcji, ale także — przede wszystkim — wykazać w badaniach klinicznych skuteczność i bezpieczeństwo porównywalne do leku oryginalnego. Z tego powodu wprowadzanie leków biopodobnych na rynek jest procesem zdecydowanie

bardziej skomplikowanym, czasochłonnym i kosztownym w porównaniu z klasycznymi lekami generycznymi.

Zagrożenia medyczne związane z lekami biopodobnymi

Agencje regulatorowe dopuszczające do obrotu leki biopodobne zwracają uwagę na szereg aspektów związanych z wprowadzeniem tych leków do praktyki klinicznej. Przede wszystkim zalecają długotrwałą obserwację chorych pod kątem opóźnionych oraz nietypowych działań niepożądanych, które w długotrwałej perspektywie mogą się potencjalnie ujawnić i mieć charakter odmienny niż w przypadku leku oryginalnego. Każdy lek biologiczny — zarówno referencyjny, jak i biopodobny — podlega szczególnemu nadzorowi bezpieczeństwa terapii po jego wprowadzeniu na rynek (opakowanie oznakowane czarnym trójkątem). Z uwagi na nieuniknione różnice w przestrzennych strukturach białek i, w konsekwencji, możliwe niewielkie różnice w cechach biologicznych między poszczególnymi lekami biopodobnymi oraz lekiem oryginalnym nie dopuszcza się automatycznej zamiany leków biologicznych w trakcie terapii (z leku oryginalnego na biopodobny, z biopodobnego na oryginalny lub inny biopodobny). Brak możliwości automatycznej zamiany odpowiadających sobie leków biologicznych jest uwarunkowany przede wszystkim aspektami bezpieczeństwa oraz koniecznością dokładnego monitorowania i raportowania działań niepożądanych, co stanowi jedną z podstawowych zasad prowadzenia leczenia systemowego w erze leków biopodobnych. W momencie pojawienia się relatywnie nieograniczonego dostępu do leków biopodobnych w praktyce klinicznej największe wyzwania będą związane z kwestią wymiennego stosowania leków biologicznych będących potencjalnie taką samą cząsteczką.

Uwarunkowania prawne w Unii Europejskiej

Ustawodawstwo Unii Europejskiej (UE) nie reguluje kwestii wymiennego stosowania leków biologicznych. Ocena leku biopodobnego przez agencje regulatorowe [np. Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*)] odbywa się jedynie w celach rejestracyjnych, a nie zawiera rekomendacji w zakresie jego stosowania zamiennie z lekiem referencyjnym lub innym lekiem biopodobnym. Ogólne zalecenia EMA w zakresie ewentualnej zamiany leków biologicznych wskazują na kluczową rolę lekarza lub farmaceuty, jednak regulacje prawne dotyczące zasad wymiennego stosowania leków biologicznych ustawodawstwo unijne pozostawia państwu członkowskiemu.

Tabela 1. Zbiorcze podsumowanie wytycznych dotyczących stosowania leków biologicznych opracowanych w krajach Unii Europejskiej

Leki biopodobne nie są lekami generycznymi
Różne leki biologiczne o tej samej nazwie międzynarodowej nie mogą być uznane za w pełni zamienne, a konsekwencje niekontrolowanych zamian nie zawsze są przewidywalne
Brak ograniczeń w wyborze leku biologicznego (referencyjnego lub biopodobnego) przy rozpoczynaniu terapii
U chorych w trakcie terapii określonym lekiem biologicznym, z uwagi na bezpieczeństwo i kwestie monitorowania zdarzeń niepożądanych, nie zaleca się zamiany leków biologicznych bez medycznego uzasadnienia
Zaleca się stosowanie nazw handlowych leków biologicznych na zleceniach lekarskich
Ewentualna zmiana leku biologicznego powinna następować na podstawie decyzji lekarza
W niektórych państwach opracowywane są urzędowe listy leków „zamienialnych”, które mogą być poddawane automatycznej substytucji. Leki z takiej listy muszą spełniać dodatkowe rygorystyczne warunki dotyczące zamiany. Inne leki, spoza listy, mogą być zmienione tylko na podstawie decyzji lekarza

Dotychczas w żadnym z państw członkowskich UE nie wyrażono jednoznacznej zgody na automatyczne zamienianie produktów biologicznych pochodzących od różnych wytwórców. W wielu krajach na świecie, w tym w większości krajów UE (m.in. w Wielkiej Brytanii, Francji, Belgii, Finlandii, Słowenii, Chorwacji, Irlandii, Luksemburgu, Szwecji, Hiszpanii, Holandii, we Włoszech) oraz w Szwajcarii i Stanach Zjednoczonych, opracowano wytyczne dotyczące zasad stosowania leków biologicznych (tab. 1).

Prawo polskie i substytucja leków biologicznych w praktyce klinicznej

Żaden przepis polskiego prawa nie nakazuje automatycznej substytucji leków biologicznych. Są tylko dwa przepisy odnoszące się wprost do leków biologicznych: pierwszy dotyczy ustanawiania szczególnych wymogów związanych z dopuszczaniem do obrotu leków biopodobnych (art. 15 ust. 7 ustawy *Prawo farmaceutyczne*), natomiast drugi reguluje zgłaszanie działań niepożądanych produktu leczniczego — w przypadku leków biologicznych jest obowiązkiem podania również nazwy leku oraz numeru serii (art. 36h ust. 2 ustawy *Prawo farmaceutyczne*). Leki biologiczne nie są w żaden sposób wyróżnione przez ustawę refundacyjną. Z kolei zawarte w ustawie *Prawo farmaceutyczne* i ustawie refundacyjnej definicje odpowiednika nie uwzględniają specyfiki leków biopodobnych. W konsekwencji, stosowanie ustawy *Prawo zamówień publicznych*, wskazującej na konieczność jednakowego traktowania wszystkich leków mających tę samą nazwę międzynarodową, utrudnia w postępowaniu przetargowym wydzielanie pakietów na dostawę leków biologicznych do kontynuacji terapii. Prowadzi to do sytuacji, w której świadczeniodawca nie jest w stanie zapewnić konkretnego leku, aby kontynuować terapię, nawet wówczas, gdy wszelkie dane kliniczne przemawiają przeciwko zamianie leku (nie wspominając o zmianach wielokrotnych).

Przedstawiona wykładnia przepisów może w konsekwencji wymuszać zamianę leków biologicznych stosowanych w terapii z uwagi nie na wskazania medyczne, lecz na dostępność tylko jednego określonego preparatu w aptece podmiotu leczniczego. W takiej sytuacji decyzja o zamianie leku biologicznego jest jedynie wynikiem postępowania przetargowego, a nie uzasadnioną medycznie decyzją lekarza. Wskutek wymienionych działań dochodzić może zarówno do naruszenia praw pacjenta, jak i do konfliktu z podstawowymi zasadami odpowiedzialności lekarza i świadczeniodawcy.

Pacjent ma prawo do otrzymywania świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej (art. 6 ust. 1 *Ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta*), jak również do wyrażania zgody na udzielenie danego świadczenia zdrowotnego i uzyskania informacji o dostępnych metodach leczenia, wraz z informacją o ewentualnych powikłaniach (art. 15 i nast. ww. ustawy). Sytuacja niekontrolowanego zamieniania leków w trakcie terapii, co w przypadku leków biologicznych może mieć określone negatywne następstwa zdrowotne, stanowi niewątpliwie naruszenie tych praw pacjenta.

Zagrożenia prawne dla lekarza

Zgodnie z art. 4 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyści* lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Jeśli zatem mimo braku jednoznacznych wskazań klinicznych lekarz zamienia jeden lek biologiczny na drugi, na przykład z uwagi na niedostępność dotychczas stosowanego farmaceutyku (zakup w ramach przetargu innego leku), to w świetle prawa postępuje niezgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Żaden przepis nie wyłącza odpowiedzialności cywilnej

lekarza z tego tytułu i dopuszczenie do nieuzasadnionej medycznie zamiany leków biologicznych w trakcie terapii może rodzić konsekwencje prawne w stosunku do lekarza.

Zagrożenia prawne dla świadczeniodawcy

Potencjalnie świadczeniodawca ponosi nie tylko odpowiedzialność zastępczą za zawinione wyrządzenie szkody przez zatrudnionych u niego lekarzy i personel medyczny (art. 430 oraz art. 474 Kodeksu cywilnego), ale także tak zwaną winę organizacyjną. Wina ta polega na nieodpowiedniej organizacji podmiotu leczniczego, w tym także na ograniczaniu lekarzy w wyborze leków lub sprzętu medycznego. Niemożność zapewnienia leku do kontynuacji terapii w przypadkach uzasadnionych klinicznie może zatem skutkować odpowiedzialnością świadczeniodawcy za winę organizacyjną.

Zagrożenia prawne dla Skarbu Państwa

Należy mieć także na uwadze potencjalną odpowiedzialność Skarbu Państwa, na zasadzie art. 417 § 1 Kodeksu cywilnego. Z roszczeniami z tego tytułu może wystąpić zarówno poszkodowany pacjent, jak i świadczeniodawca. W przypadku pacjenta może być to związane na przykład z podejrzeniem, że niepowodzenie terapii lub działania niepożądane powodujące konieczność zakończenia leczenia były konsekwencją wymuszenia nieuzasadnionej medycznie zamiany leku biologicznego, na którą pacjent nie wyraził zgody. Z kolei w przypadku świadczeniodawców może to wynikać, przykładowo, z zobowiązania świadczeniodawcy wyrokiem sądu do naprawienia wyrządzonej pacjentowi szkody powstałej na skutek wymuszenia zamiany leku biologicznego (np. z uwagi na niedostępność wcześniej stosowanego farmaceutyku).

Postulat opracowania wytycznych określających zasady substytucji leków biologicznych

Mając na uwadze wskazane wyżej zagrożenia, niezbędne jest ustanowienie przez państwo polskie jasnych zasad substytucji leków biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych. Wydaje się, że na tym etapie nie byłyby konieczne zmiany na poziomie ustawodawczym, lecz jedynie oficjalna wykładnia obecnie obowiązujących regulacji ustawowych w zakresie

dokonywania zamiany leków biologicznych, podobnie jak dzieje się to w wielu krajach UE.

Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) uważa, że minister zdrowia, we współpracy z prezesem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz właściwymi ekspertami powinien opracować i opublikować oficjalne stanowisko dotyczące stosowania leków biologicznych w Polsce wraz ze wskazaniem leków biologicznych podlegających automatycznej substytucji.

Wspomniane stanowisko, mające rangę ogólnie obowiązujących wytycznych, powinno wyznaczać standardy postępowania w przypadku stosowania leków biologicznych, dając niezbędne wskazówki lekarzom, farmaceutom, świadczeniodawcom, płatnikowi oraz wszystkim uczestnikom postępowań przetargowych. Takie wytyczne zapewniłyby świadczeniodawcom poczucie przewidywalności polityki zakupowej oraz zachowań płatnika w odniesieniu do rozliczania świadczeń lekowych z zastosowaniem leków biologicznych.

Wobec braku jednoznacznych wytycznych dotyczących zasad stosowania leków biologicznych w Polsce w momencie wprowadzania na rynek leków biopodobnych o działaniu przeciwnowotworowym PTOK zwraca uwagę na szereg zagrożeń zdrowotnych i prawnych. Autorzy niniejszego stanowiska wyrażają nadzieję, że — wzorem innych krajów UE — w trybie pilnym uda się w Polsce opracować jednoznaczne standardy stosowania leków biologicznych, co pozwoli uniknąć licznych potencjalnych problemów zarówno po stronie pacjentów, świadczeniodawców, jak i płatnika.

Podsumowanie stanowiska Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w sprawie leków biopodobnych

Istnieje konieczność:

- opracowania jednoznacznych zasad stosowania leków biologicznych oryginalnych i biopodobnych;
- zdefiniowania i ciągłej aktualizacji listy leków, które mogą być automatycznie zamieniane;
- wprowadzenia w procedurze przetargowej możliwości zakupu leków biologicznych na kontynuację leczenia;
- każdorazowego używania w dokumentacji lekarskiej w przypadku stosowania leków biologicznych nazwy handlowej i międzynarodowej;
- umieszczenia w dokumentacji medycznej informacji o dokonaniu zamiany leku biologicznego (nazwa obu leków, data zmiany oraz informacja o zgodzie pacjenta na taką zamianę) w przypadku leków niekwalifikujących się do automatycznej zamiany.