

Leki biopodobne w aspekcie optymalizacji wydatków na ochronę zdrowia

Biosimilar medicines in terms of health care expenditures optimization

Dominika Neumann

Agencja Oceny Technologii Medycznych w Warszawie

Streszczenie

Pomimo niemiłkających dyskusji na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków biopodobnych względem oryginalnych leków biologicznych, ich najważniejszą zaletą pozostaje niższa cena. W obliczu dynamicznego rozwoju rynku biofarmaceutyków, poszukuje się możliwości zapewnienia pacjentom dostępu do nowoczesnych terapii, mimo ograniczonych środków finansowych płatnika publicznego. Poniższy artykuł opisuje rynek leków biopodobnych w aspekcie zarówno ekonomicznym, jak i klinicznym. (*Farm Współ* 2013; 6: 80-88)

Słowa kluczowe: leki biologiczne, leki biopodobne, wydatki na ochronę zdrowia, onkologia

Summary

Despite endless discussion on the effectiveness and safety of biosimilar medicines in comparison with the original biologics, the most important advantage remains lower price. Because of the rapid development of the biopharmaceuticals market, professionals take an attempt to give patients access to advanced treatments, despite limited financial sources of the public payer. This article describes the biosimilars market in terms of the economic and therapeutic needs. (*Farm Współ* 2013; 6: 80-88)

Keywords: biological medicines, biosimilar medicines, health care system expenditures, oncology

Wstęp

Produkty biofarmaceutyczne są aktywnymi substancjami leczniczymi produkowanymi przez żywe komórki lub pozyskiwanymi z żywych organizmów (bakterie, drożdże, zwierzęce lub ludzkie linie komórkowe). Produkty lecznicze nazywane w Europie lekami biopodobnymi (ang. *biosimilar*) lub bionastępczymi w USA (ang. *follow-on biologics*) są kolejną wersją oryginalnego produktu biologicznego, która może zaistnieć na rynku po wygaśnięciu patentu i wyłączności na produkcję [1].

Leki biopodobne, w zależności od źródła, definiowane są jako alternatywne wersje produktów biologicznych, nowe środki biofarmaceutyczne, które są podobne, ale nie identyczne jak referencyjne produkty biofarmaceutyczne. Określane są również

jako unikatowe związki, które nie są generycznymi wersjami innowacyjnych biofarmaceutyków lub nowe nieinnowacyjne produkty o ograniczonej klinicznej charakterystyce w momencie rejestracji [2].

Zarówno EMA (ang. *European Medicines Agency*, Europejska Agencja Leków), jak i FDA (ang. *Food and Drug Administration*) stoją na stanowisku, iż leki biopodobne mogą działać inaczej niż oryginalne wersje produktu i w odpowiedzi opublikowały szereg wytycznych na ich temat [1].

EMA zwraca w swoich opracowaniach uwagę na fakt, że ze względu na skomplikowaną budowę chemiczną i proces pozyskiwania leków biologicznych, nawet niewielkie zmiany w technologii wytwarzania, takie jak wybór rodzaju komórek, fermentacji, oczyszczania, nadawania postaci leku, przechowy-

wania i pakowania [1], mogą znacząco wpływać na ich strukturę przestrzenną i modyfikacje posttranslacyjne. W związku z tym profil bezpieczeństwa oraz efektywność leków biopodobnych są w znacznym stopniu zależne od ścisłej kontroli jakości, a badania wymagane w procesie rejestracji leków generycznych nie mogą być bezpośrednio przeniesione na grunt leków biopodobnych. Zgodnie z zaproponowaną przez EMA definicją, ze względu na różnice pomiędzy produktami biopodobnymi i referencyjnymi oraz między tymi samymi lekami biopodobnymi wytwarzanymi przez różnych producentów, leki te nie są generykami, a różnice między nimi mogą być ustalone jedynie na podstawie doświadczenia wynikającego z ich stosowania. W związku z tym, że pozornie niewielkie zmiany w procesie produkcji mogą powodować znaczenie większe różnice względem leków oryginalnych (utrata efektywności, immunogenność i inne działania niepożądane) niż w przypadku niskocząsteczkowych leków generycznych, przed podaniem pacjentom [1] produkty biopodobne powinny być jednoznacznie zidentyfikowane, a bezpieczeństwo terapii z ich udziałem powinno być ściśle monitorowane [3].

Podobne stanowisko przedstawia SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*): leki biopodobne nie są lekami generycznymi i w związku z tym nie są wymienne z produktami oryginalnymi. Mimo że zjawiska związane ze stosowaniem leków biopodobnych są powodem licznych dyskusji, SMC uznaje za słuszne wprowadzenie ich do praktyki klinicznej z uwzględnieniem porównania do produktu referencyjnego [4].

Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi opublikowanymi przez FDA, leki biopodobne są produktami bardzo podobnymi do wcześniej zarejestrowanych przez FDA leków biologicznych, mimo niewielkich różnic w substancjach pomocniczych, dla których nie obserwuje się znaczących różnic w bezpieczeństwie, czystości i sile działania w odniesieniu do produktu referencyjnego [5].

Problem skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności leków biopodobnych nadal pozostaje tematem dyskusji zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. O ile wytyczne europejskie silniej akcentują, że leki biopodobne nie mogą być traktowane na równi z lekami generycznymi, wspólną cechą w podejściu do problemu pozostaje ciągle zgłębianie tematu, wydawanie kolejnych wytycznych i propozycji regulacji prawnych. W Polsce problem jasnego zdefiniowania leków biopodobnych, zwłaszcza w obszarze podejmowania

decyzji refundacyjnych, jest nadal nierozwiązany. Obowiązująca od stycznia 2012 roku ustawa refundacyjna (Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku Dz. U. Nr 122 Poz. 696 z późn. zm.) nie definiuje i nie różni jednoznacznie leków biopodobnych i odpowiedników. Interpretacja zapisu ustawowego określającego odpowiednik jako „lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic w postaci farmaceutycznej” uwzględnia również leki biopodobne.

Aktualne potrzeby terapeutyczne – leki biopodobne w onkologii

Jednym z obszarów, w których zachodzi potrzeba racjonalizacji wydatków na leczenie jest onkologia. W wielu krajach leki przeciwnowotworowe są główną przyczyną wzrostu wydatków w systemie ochrony zdrowia. W Stanach Zjednoczonych jest to grupa leków generująca najszybszy wzrost wydatków stanowiący na przestrzeni 20 lat 222%. W związku z tym, że zapadalność na nowotwory po 65 roku życia jest prawie 10 razy większa, przyczyny rozpowszechnienia chorób nowotworowych, a co za tym idzie wzrostu wydatków, dostrzega się między innymi w starzeniu populacji i wydłużeniu oczekiwanej długości życia. WHO (ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia) oszacowała, że w 2010 roku nowotwory stały się główną przyczyną śmierci na świecie, natomiast do roku 2030 nowe przypadki zachorowań osiągną poziom 27 milionów rocznie [6]. Zgodnie z danymi statystycznymi opublikowanym w przez GUS (Główny Urząd Statystyczny), na przestrzeni lat 1990-2009 liczba osób powyżej 65 roku życia oraz oczekiwana długość życia w Polsce stale rosły. Mimo że od 1990 roku choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów, choroby nowotworowe plasują się na drugim miejscu. W 1990 r. były przyczyną prawie 19% zgonów, w 2000 r. stanowiły 23%, a w 2009 r. ponad 24% wszystkich przyczyn, co oznacza, że aktualnie co czwarty zgon jest wynikiem choroby nowotworowej [8].

Do roku 2011 obserwowano ograniczony wachlarz leków biopodobnych wskazanych w leczeniu nowotworów, które zostały zaakceptowane w Unii Europejskiej (UE) [6]. Leki o szczególnym udziale w rynku stosowane w onkologii to filgrastim (skrócenie czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych) oraz

erytropoetyna (leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego) [9]. Rozwój rynku leków biopodobnych w UE będzie wkrótce dotyczyć terapii przeciwciałami monoklonalnymi takimi jak trastuzumab w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi oraz rytuksymab w leczeniu chłoniaków [6]. Po doświadczeniach klinicystów w terapiach małymi cząsteczkami, takimi jak filgrastim i erytropoetyna, pojawiają się nowe wyzwania w obszarze leków biopodobnych stosowanych w onkologii. Można do nich zaliczyć biopodobne przeciwciała monoklonalne [9] o skomplikowanej strukturze, bardziej podatne na różnice w bezpieczeństwie i skuteczności względem leków oryginalnych. Naprzeciw pojawiającym się potrzebom wychodzi EMA publikując wytyczne dla poszczególnych leków biopodobnych, w tym wytyczne dotyczące biopodobnych przeciwciał monoklonalnych [11].

Należy pamiętać, że leki biopodobne znajdują zastosowanie również w wielu innych obszarach terapeutycznych, między innymi w reumatologii, gastrologii, dermatologii, diabetologii czy neurologii, stanowiąc nowoczesną terapię m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy, choroby Leśniewskiego-Crohna, cukrzycy czy stwardnienia rozsianego.

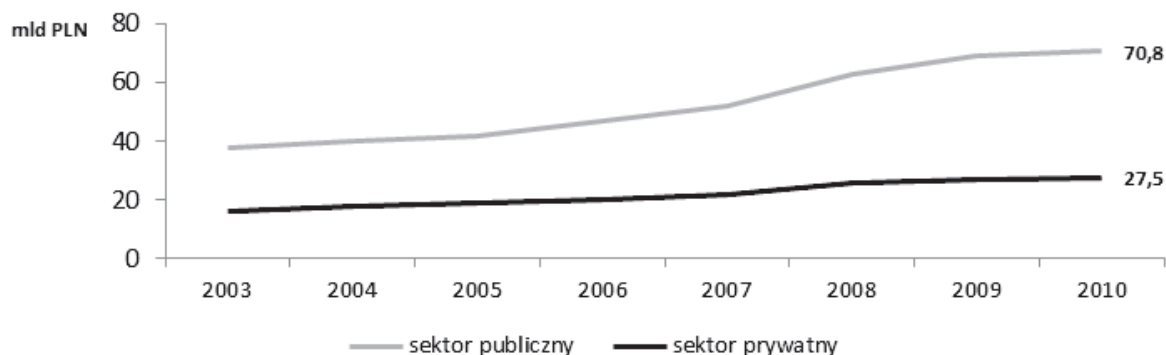
Ograniczony budżet na ochronę zdrowia

Wygasanie ochrony patentowej oryginalnych produktów biologicznych, nowe regulacje prawne oraz próby ograniczenia stale wzrastających wydatków na zdrowie, stanowią motor napędowy rozwoju rynku

leków biopodobnych [12]. Zgodnie z danymi GUS na przestrzeni lat 2003-2010 wydatki na ochronę zdrowia w Polsce ciągle rosły, zarówno w sektorze publicznym, jak i prywatnym, a w ostatnim roku analizowanego okresu wynosiły 70,8 mld PLN w sektorze publicznym (co odpowiada 5% PKB w 2010 roku) oraz 27,5 mld PLN (1,94% PKB) w sektorze prywatnym. Mimo że największy wzrost wydatków miał miejsce w 2008 roku, ogólny trend utrzymywał się w całym analizowanym okresie, co przedstawiono na wykresie 1 [13].

Najwyższe wydatki na zdrowie w przeliczeniu na jednego mieszkańca obserwuje się w Holandii, gdzie wynoszą one 3 890 EUR rocznie, natomiast najniższe w Rumunii i Bułgarii (odpowiednio 745 i 677 EUR rocznie na osobę) (1EUR = 4,19 PLN, kurs euro z dnia 28.05.2013 r., źródło: NBP). W Polsce na ochronę zdrowia przeznaczają się rocznie 1 068 EUR na jednego mieszkańca, co stanowi 49,2% średnich wydatków EU27 w tym obszarze. Dane dla wszystkich państw członkowskich Unii Europejskiej w 2010 roku obrazuje wykres 2 [14].

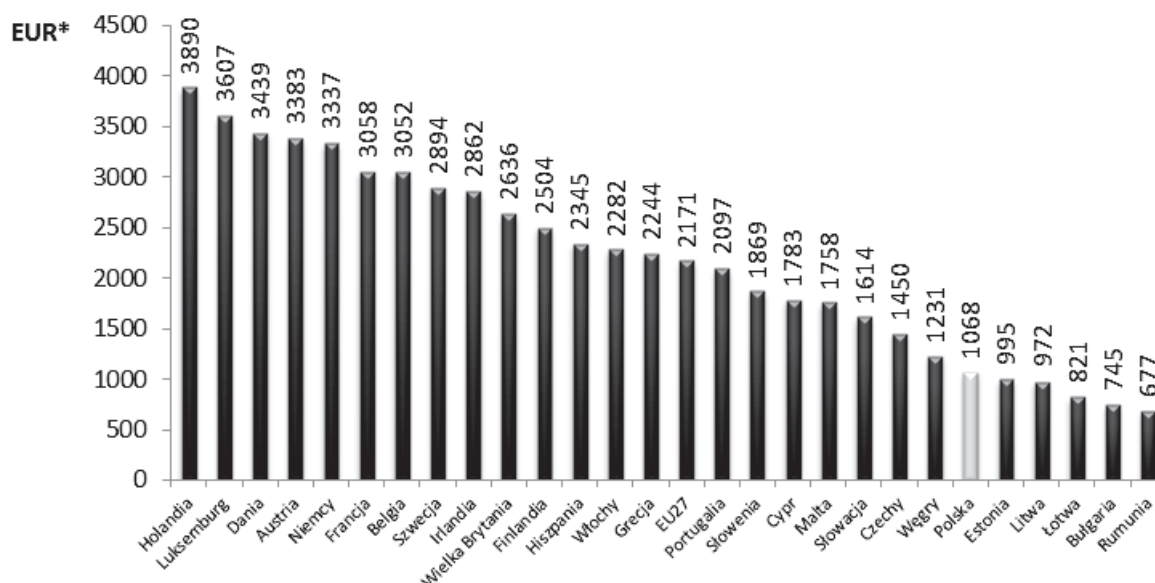
Zgodnie z ograniczeniami wprowadzonymi przez ustawę refundacyjną obowiązującą od stycznia 2012 roku, całkowity budżet na refundację w Polsce wynosi nie więcej niż 17% sumy środków publicznych przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych w planie finansowym NFZ (art. 3 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011r. Dz.U. Nr 122 Poz. 696 z późn. zm.). W planowanym budżecie NFZ na rok 2013 (data publikacji planu – 13.12.2012 r.) zakłada się,



Wykres 1. Wydatki na ochronę zdrowia w latach 2003-2010

Graph 1. Expenditures on health care system 2003-2010

Źródło: opracowanie własne na podstawie GUS: Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 roku



Wykres 2. Wydatki na zdrowie w krajach Unii Europejskiej w 2010 roku (EUR/os.)

Graph 2. Expenditures on health in European Union in 2010 (EUR per person)

* wartość EUR skorygowana o siłę nabywczą pieniądza (1EUR = 4,19 PLN, kurs euro z dnia 28.05.2013 r., źródło: NBP)

Źródło: opracowanie własne na podstawie Health at a Glance Europe 2012

że wydatki na ochronę zdrowia wyniosą 66,9 mld PLN. Całkowity budżet na refundację zaplanowano na kwotę 10,9 mld PLN i zgodnie z ograniczeniami ustawowymi nie przekracza 17% całkowitego planu finansowego. W ramach tej kategorii kosztów finansowane będzie leczenie w programach lekowych, refundacji aptecznej i chemioterapii, jednak nie można określić jednoznacznie jaki procent leków biologicznych przypadają na każdą z tych grup (tabela 1).

W obliczu stosunkowo niskich nakładów na ochronę zdrowia w Polsce oraz ściśle określonych ograniczeń związanych z gospodarowaniem publicznymi środkami finansowymi, ważnym wyzwaniem staje się zapewnienie pacjentom możliwie najlepszego dostępu do drogich i nowoczesnych terapii, których źródłem jest między innymi przemysł biotechnologiczny dostarczający leki biologiczne oraz ich tańsze wersje następcze – leki biopodobne.

Tabela 1. Planowane wydatki NFZ na refundację w roku 2013

Table 1. Planned expenditures on reimbursement (NFZ 2013)

	Całkowity budżet na refundację	Programy lekowe	Chemioterapia	Refundacja apteczna
2013 Załącznik do zarządzenia Nr 64/2012/DEF 17/10/2012	10,9 mld PLN	1,88 mld PLN (17,25% całkowitego budżetu na refundację)	0,74 mld PLN (6,79% całkowitego budżetu na refundację)	8,2 mld PLN (75,23% całkowitego budżetu na refundację)

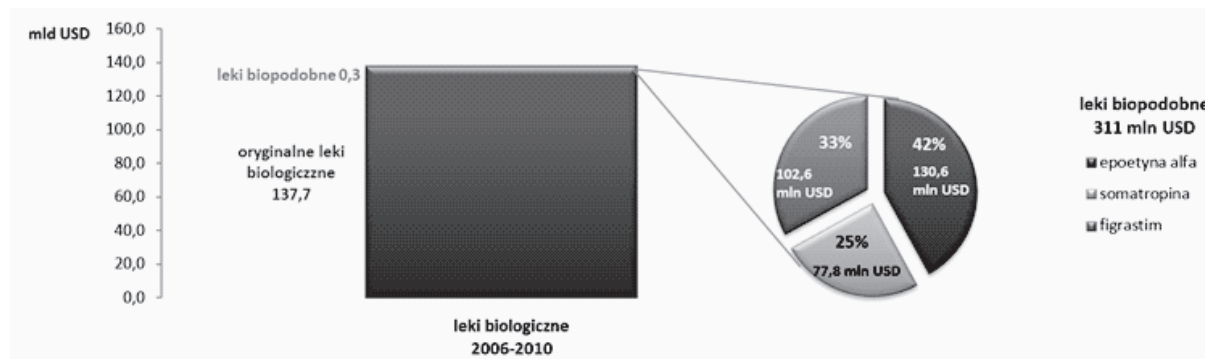
Źródło: opracowanie własne na podstawie załącznik do zarządzenia Nr 64/2012/DEF Prezesa NFZ z dnia 17.10.2012 r., dostępne na: <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=10&artnr=5233>

Oszczędności wynikające z zastosowania leków biopodobnych

Szansą na ograniczenie wydatków jest wprowadzenie do lecznictwa leków biopodobnych. Wyraźnie obrazują to dane European Generic Medicines Agency, która oszacowała, że leki biopodobne generowały w roku 2009 oszczędności w obrębie Unii Europejskiej na poziomie ok. 1,4 bln EUR. Wskazano również, że 20% obniżka cen 5 leków biopodobnych w regionie UE wygenerowałaby oszczędności rzędu 1,6 bln EUR rocznie. W Niemczech, Wielkiej Brytanii i USA obserwuje się różnice w cenach leków generycznych względem oryginalnych leków chemicznych na poziomie maksymalnie 80%. Ze względu na wyższy koszt badań leków biopodobnych, najprawdopodobniej nie zaobserwuje się tak dużych różnic. Okres badań jest od 3 do 6 lat dłuższy niż w przypadku leków generycznych, a ich koszty wynoszą ok. 10-40 mln USD. Ponadto, często ustalany jest dodatkowy program monitorowania bezpieczeństwa i efektywności terapii po wejściu leku na rynek, co z kolei generuje dodatkowe koszty. W literaturze sugeruje się, że różnice w cenie oryginalnych leków biologicznych i leków biopodobnych ukształtują się na poziomie 15-30% [12]. Obniżkę cen o taką wartość obserwuje się obecnie w USA, jednak ze względu na ograniczenia w prostej substytucji leków oryginalnych lekami biopodobnymi, penetracja rynku jest nadal niewielka [15].

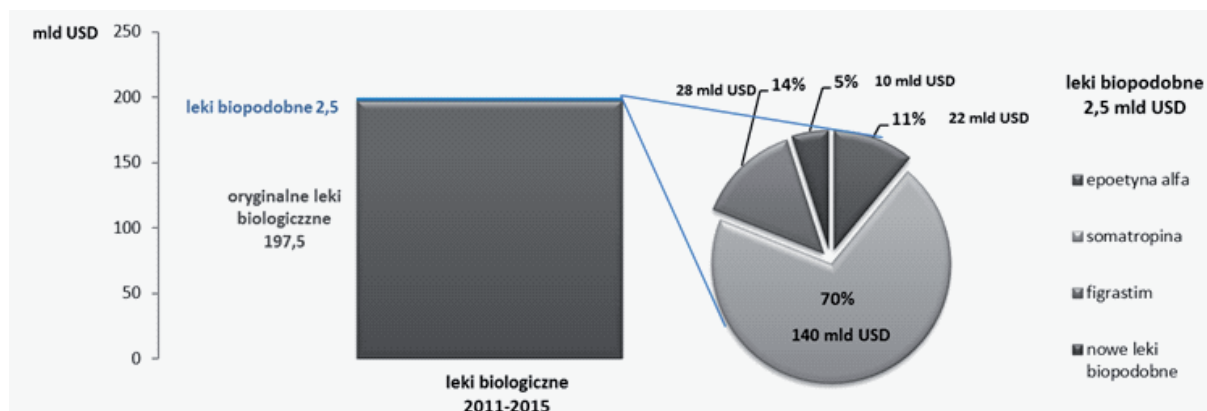
Leki biologiczne są warte uwagi nie tylko ze względu na to, że są źródłem nowoczesnych i skutecz-

nych terapii. Biofarmaceutyki stanowią bardzo szybko rozwijający się segment rynku farmaceutycznego. Reprezentują 32% produktów w fazie rozwoju oraz 7,5% już obecnych na rynku. Odpowiadają za około 10% ogólnych wydatków w sektorze farmaceutycznym. Prognozuje się, że rynek biofarmaceutyków będzie wzrastać o ponad 20% rocznie [12]. Wydatki na leki biologiczne w latach 2006-2010 wynosiły 138 mld USD, koszty oryginalnych leków biologicznych stanowiły 99,8% całej kwoty (137,7 mld USD), natomiast udział leków biopodobnych był niewielki i wynosił 0,2% (0,3 mld USD). Spośród wszystkich leków biopodobnych, na które wydano 311 mln USD, największy udział miała epoetyna alfa (130,6 mln USD), filgrastim (102,6 mln USD) i somatropina (77,8 mln USD). Stanowiło to odpowiednio 42%, 33% oraz 25% udziału we wszystkich wydatkach. W prognozach na lata 2011-2015 całkowite wydatki na leki biologiczne wyniosą maksymalnie 200 mld USD i wzrosną o 45% w porównaniu do okresu 2006-2010. Udział oryginalnych leków biologicznych w całkowitych wydatkach wyniesie 98,75% (197,5 mld USD) i będzie większy niż w latach 2006-2010. Szacuje się, że wydatki na nowe leki biopodobne wyniosą 10 mld USD (5% wszystkich środków przeznaczonych na leki biopodobne). W związku z rozwojem rynku zmienia się procentowy udział w wydatkach na pozostałe produkty z tej kategorii. Mniej środków zostanie przeznaczonych na epoetynę alfa i filgrastim, a największy, bo aż 70% udział, przypadnie biopodobnej somatropinie [15].



Wykres 3. Globalne wydatki na oryginalne leki biologiczne i leki biopodobne (lata 2006-2010)

Graph 3. Global expenditures on original biological medicines and biosimilar medicines (years 2006-2010)



Wykres 4. Globalne wydatki na oryginalne leki biologiczne i leki biopodobne (lata 2011-2015)

Graph 4. Global expenditures on original biological medicines and biosimilar medicines (years 2011-2015)

Tabela 2. Leki biopodobne – oszczędność w odniesieniu do obszaru terapeutycznego

Table 2. Biosimilar medicines – savings according to a therapeutic area

Grupa leków biologicznych	Szacowane oszczędności przy założeniu 25% obniżki cen		Przykładowe substancje czynne	Wybrane wskazania
	lata 2010-2019	lata 2010-2029		
Inhibitory TNF	14,48 mld USD	30,72 mld USD	infliksymab	Reumatoidalne zapalenie stawów
				Choroba Crohna
				Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
				Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
				Łuszczycowe zapalenie stawów
			Łuszczycyca	
			adalimumab	Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
				Choroba Leśniewskiego-Crohna
			etanercept	Reumatoidalne zapalenie stawów
				Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Łuszczycowa zapalenie stawów				
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa				
Łuszczycyca zwykła (plackowata)				
Erytropoetyna	14,39 mld USD	62,67 mld USD	epoetyna alfa/ beta (rekombinowana ludzka erytropoetyna)	Niedokrwistość w chorobach nerek i nowotworach
				Postępowanie okołooperacyjne
G-CSF - rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów	6,48 mld USD	28,22 mld USD	filgrastim	Neutropenia

Ludzki hormon wzrostu	3,6 mld USD	7,18 mld USD	somatropina	Zaburzenie wzrastania
Przeciwciała (leczenie nowotworów)	12,86 mld USD	38,76 mld USD	rytuksymab	Chłoniaki nieziarnicze
				Przewlekła białaczka limfocytowa
				Reumatoidalne zapalenie stawów
			trastuzumab	Rak piersi
				Rak żołądka
bewacyzumab	Rak jelita			
Insulina i jej analogi	-	24,68 mld USD	insulina lispro	Cukrzyca
			insulina aspart	Cukrzyca
			insulina detemir	Cukrzyca
Interferon beta	7 mld USD	14,08 mld USD	rekombinowany interferon beta-1b	Stwardnienie rozsiane
			interferon beta-1a	Stwardnienie rozsiane

Źródło: opracowanie własne na podstawie Shapiro 2008

Oszacowano, że zastąpienie oryginalnych leków biologicznych tańszymi lekami biopodobnymi w odniesieniu do poszczególnych obszarów terapeutycznych wygenerowałyby oszczędności od 3,6 mld USD (ludzki hormon wzrostu w leczeniu zaburzeń wzrastania) do 38,76 mld USD (przeciwciała w leczeniu nowotworów) – tabela 2 [7].

Zakończenie ochrony patentowej rekombino-

wanej ludzkiej erytropoetyny w 2001 roku skutkowało pierwszą rejestracją leku biopodobnego w Unii Europejskiej w roku 2006. Wygasanie w najbliższych latach kolejnych patentów dotyczących ważnych leków biologicznych najprawdopodobniej będzie skutkowało pojawieniem się kolejnych leków biopodobnych [12]. W tabeli 3 przedstawiono przykładowe terminy zakończenia ochrony patentowej wybranych leków biologicznych.

Tabela 3. Przykładowe terminy wygasania ochrony patentowej wybranych leków biologicznych

Table3. Examples of patent expiration dates for chosen biological medicines

Innowacyjne leki biologiczne	Rok wygaśnięcia patentu
ludzki hormon wzrostu interferon- α -2b rekombinowana insulina	przed 2004
epoetyna- α interferon- γ -1b	2004
epoetyna- β TNK-tPa (tenekteplaza)	2005
filgrastim	2006
interleukina-2	2007
przeciwciało anty-EGFR	2010
interferon- β -1a przeciwciało anty-TNF- α	2012
przeciwciało anty-CD20	2013
przeciwciało anty-ErbB2	2014
pegfilgrastim	po 2014

Źródło: opracowanie własne na podstawie Niederwieser 2011

Podjęcie decyzji refundacyjnych i ich konsekwencje finansowe

Wraz ze wzrostem udziału w rynku leków biopodobnych, należy się spodziewać, że zarówno ich wysokie ceny, jak i efektywność będą dokładniej monitorowane [15]. Zgodnie z ustawą refundacyjną obowiązującą od 2012 roku minister zdrowia mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych, podejmuje decyzje o objęciu refundacją danego leku, między innymi na podstawie rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [16], które w dużej mierze opracowywane są na podstawie raportów HTA (ang. *Health Technology Assessment*). Ocena technologii medycznych pozwala oszacować efektywność kosztową leku poprzez porównanie kosztów i efektów zdrowotnych z wybranym komparatorem. Wymóg przeprowadzenia takiej oceny wpisuje się w ogólny trend w wielu krajach, gdzie decyzję refundacyjną podejmuje się w oparciu o dowody naukowe (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*).

Dla niektórych leków biopodobnych komparatorem jest referencyjny lek biologiczny [12], który zgodnie z definicją powinien wykazywać podobną skuteczność. W przypadku braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi technologiami wytyczne AOTM zalecają wykonanie analizy minimalizacji kosztów. Podstawową zaletą tej analizy jest prostota interpretacyjna (przedmiot analizy stanowi jedynie porównanie kosztów konkurencyjnych technologii medycznych), natomiast wadą trudność w ustaleniu identycznej efektywności [17]. Ocena leku biopodobnego przeprowadzona z uwzględnieniem jedynie kosztów może nie odzwierciedlać jego rzeczywistej wartości zarówno w aspekcie klinicznym jak i ekonomicznym. W praktyce odbiorcy leków negocjują upusty względem cen ogłoszonych oficjalnie, a konkurencja między producentami odbywa się na polu dystrybucji. W związku z tym, ocena efektywności kosztowej na podstawie różnicy w oficjalnie ogłoszonych cenach nie odzwierciedla sytuacji na rynku. Dodatkowo, zgodnie z metodologią oceny technologii medycznych, należy również uwzględnić bezpieczeństwo terapii w długim horyzoncie czasowym, ewentualną konieczność zagwarantowania dodatkowej opieki zdrowotnej lub utraty produktywności pacjenta w związku z efektami terapii lekami biopodobnymi, które wynikają z odchyleń względem oryginalnego leku biologicznego [12].

W polskim systemie ochrony zdrowia w przypadku, gdy produkt leczniczy ma refundowany odpowiednik, nie wymaga się od wnioskodawcy przedstawienia analizy klinicznej, której celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w określonym wskazaniu i populacji [18]. Tym samym nie weryfikuje się profilu bezpieczeństwa, który jest różny dla oryginalnych leków biologicznych i leków biopodobnych i zależy między innymi od linii komórkowych wykorzystywanych w procesie produkcji, procesów wytwarzania oraz ilość zanieczyszczeń w końcowym produkcie. Najważniejszą cechą wpływającą na bezpieczeństwo produktów biologicznych jest immunogenność. Ze względu na fakt, iż każde białko może powodować powstawanie przeciwciał, występuje prawdopodobieństwo reakcji immunologicznej np. anafilaksji lub choroby surowiczej. Czasami dochodzi do produkcji przeciwciał unieczynnających podany lek, a w późniejszej fazie także białko endogenne lub do zwiększania czy też osłabiania siły działania podanego leku. Większość reakcji występuje w długim horyzoncie czasowym i żadne z obecnie dostępnych metod nie pozwalają na ich skuteczne przewidywanie. Jedynym rozwiązaniem jest ściśle monitorowanie bezpieczeństwa terapii w sytuacjach klinicznych (czujność farmakologiczna – ang. *pharmacovigilance*), jednak w warunkach Polskich mimo, że liczba zgłaszanych niepożądanych działań leków ciągle rośnie, jest nadal niższa niż w innych krajach [19]. Dodatkowo opracowuje się plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan RMP*), który musi uzyskać akceptację EMA. W dokumencie opisuje się dotychczas rozpoznane bezpieczeństwo leku, sposób dalszego monitorowania i ewentualne działania w celu zminimalizowania ryzyka związanego z wprowadzeniem do obrotu [20]. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na proces rejestracji. W Unii Europejskiej zarówno leki biopodobne, jak i oryginalne leki biologiczne są rejestrowane w procedurze centralnej prowadzonej przez EMA, która jest bardziej restrykcyjna niż w przypadku leków generycznych i nakazuje między innymi przeprowadzenie badania immunogenności leku biopodobnego u pacjentów. Tak samo jak w przypadku wszystkich innych decyzji, Europejski Urząd Rejestracyjny ocenia jedynie skuteczność i bezpieczeństwo leku, nie biorąc pod uwagę jego ceny [21].

Traktowanie w procesie refundacyjnym leku biopodobnego tak samo jak generycznego skutkuje oczywiście oszczędnościami w systemie ochrony zdrowia,

nie tylko ze względu na skróconą ścieżkę administracyjną. Polskie zapisy ustawowe regulują kwestię wyceny odpowiedników, w tym leków biopodobnych i gwarantują ich konkurencyjność cenową względem oryginalnych leków biologicznych. Zgodnie z polskimi regulacjami prawnymi, w przypadku gdy produkt leczniczy ma odpowiednik refundowany w danym wskazaniu podstawę do ustalenia urzędowej ceny zbytu stanowi 75% ceny zbytu jedyne odpowiednika lub urzędowa cena zbytu leku będącego podstawą limitu lub najtańszego odpowiednika [16].

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Dominika Neumann
Agencja Oceny Technologii Medycznych
w Warszawie
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa
☎ (+48 22) 56 67 231
✉ d.neumann@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Cai X. Analytical and bioanalytical assay challenges to support comparability studies for biosimilar drug development. *Bioanalysis* 2013;5(5):517-20.
2. Bialik W. Niektóre problemy związane z substytucją leków oryginalnych chemicznych i biotechnologicznych przez ich odpowiedniki. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009;5(4):148-56. Gdańsk: Via Medica 2009.
3. Guideline on similar biological medicinal products EMA 2005, dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
4. SMC Biosimilar medicines, dostępne na: http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy_Statements/Biosimilar_Medicines
5. FDA 2012, dostępne na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm291232.htm>
6. Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer. *Targ Oncol* 2012;7(Suppl 1):S57-S67.
7. Shapiro RJ, Singh K, Mukim M. The potential american market for generic biological treatments and the associated cost savings. 2008, dostępne na: http://www.sonecon.com/docs/studies/0208_GenericBiologicsStudy.pdf
8. Podstawowe dane o rozwoju demograficznym Polski w latach 2000-2010, Główny Urząd Statystyczny, dostępne na: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl.pdf
9. Vulto AG, Crow SA. Risk Management of biosimilars in oncology: each medicine is a work in progress. *Targ Oncol* 2012;7(Suppl 1):S43-S49.
10. EMA 2013, dostępne na: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=imatinib&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics
11. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues (EMA 2012) dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
12. Simoons S. Biosimilar Medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:29-36.
13. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r. Główny Urząd Statystyczny, dostępne na: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2011.pdf
14. Health at a Glance Europe 2012, dostępne na: <http://www.oecd.org/els/healthsystems/HealthAtAGlanceEurope2012.pdf>
15. Blackstone EA, Fuhr JP. Innovation and Competition: Will Biosimilars Succeed? *Biotechnol Healthc* 2012;9(1):24-7.
16. Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011r. Dz.U. Nr 122 Poz. 696 z późn. zm.
17. Czech M. Farmakoekonomika i ocena technologii medycznych w gospodarowaniu lekami w Polsce. Warszawa: Oficyna Wolters Kluwer business; 2010.
18. Wytyczne AOTM, dostępne na: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf
19. Nowicki M, Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007;3(3):120-7.
20. Szałek E, Kamińska A, Korzeniowska K, Szkutnik-Fiedler D, Grześkowiak E. Podobieństwo leków biologicznych a równoważność leków chemicznych (wybrane aspekty rejestracji leków wg EMA). *Farm Współ* 2010;3:181-5.
21. Grieb P. Kompendium na temat leków biopodobnych. *Forum Nefrologiczne* 2011;4(3):193-7.
22. Plan finansowy NFZ na rok 2013, dostępne na: <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=10&artnr=5233>
23. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur J Eur J Haematol* 2011;86(4):277-88.