Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

© Modern Healthcare Institute

mZdrowie.pl

KRAJOWI PRODUCENCI LEKÓW

Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

październik 2019

Spis treści

WSTĘP
Refundacja leków biologicznych równoważnych (biopodobnych): nadzieje i oczekiwania.
Krzysztof Jakubiak 3

Rozdział 1.
Biologiczne leki równoważne i ich znaczenie dla systemu ochrony zdrowia w Polsce.
Izabela Obarska 5

Rozdział 2.
Przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastępowania w praktyce klinicznej leków biologicznych przez leki biologiczne równoważne.
Marcin Czech, Dominika Krupa 31

Rozdział 3.
Praktyka i zakres wprowadzania biologicznych leków równoważnych do wybranych obszarów terapeutycznych w Polsce, w odniesieniu do międzynarodowej praktyki i zaleceń towarzystw naukowych. 37

3.1. Biologiczne leki równoważne w obszarze reumatologii w Polsce.
Marcin Stajszczyk 37

3.2. Biologiczne leki równoważne w obszarze dermatologii w Polsce.
Witold Owczarek 45

3.3. Biologiczne leki równoważne w obszarze gastroenterologii w Polsce.
Jarosław Kierkuś 49

3.4. Biologiczne leki równoważne w obszarze hematologii w Polsce.
Wojciech Jurczak 52

Rozdział 4.
Trendy rozwoju europejskiego rynku leków biologicznych.
Jakub Gierczyński 57

Refundacja leków biologicznych równoważnych (biopodobnych): nadzieje i oczekiwania

Krzysztof Jakubiak

Leki biologiczne stanowią wielką nadzieję medycyny na opracowanie skutecznych terapii chorób, których dotychczas nie potrafiliśmy wyleczyć. Wraz z pojawianiem się leków biologicznych równoważnych (biosymilarów) na rynku pojawia się konkurencja i spadają ceny terapii. Rosną natomiast nadzieje systemów refundacyjnych na poszerzenie dostępu do leczenia biologicznego dla znacznie większej liczby pacjentów. Nadzieje te wyrażają wszyscy interesariusze systemu.

Zapowiadane zwiększanie wydatków budżetowych na ochronę zdrowia powinno oznaczać również wyższe wydatki na refundację leków. Większa ilość publicznych pieniędzy jest, obok oszczędności wynikających ze spadku kosztów terapii, drugim mocnym argumentem na rzecz upowszechniania dostępu do terapii biologicznych.

Proces obejmowania kolejnych leków biologicznych refundacją trwa w Polsce od lat. Widoczne są jego pozytywne efekty, które w niniejszym raporcie pokazujemy z różnych punktów widzenia. Trzeba doceniać wiele decyzji podjętych zwłaszcza w ostatnich kilku latach, które zwiększyły liczbę refundowanych leków.

Z drugiej strony jednak widoczne są bariery i niespełnione oczekiwania, a wiele potrzebnych decyzji podjętych (jeszcze) nie zostało. O tym również piszą autorzy niniejszego opracowania. Mogą to być decyzje odnoszące się do ułatwienia kwalifikacji pacjentów do leczenia, ulepszenia zasad finansowania programów lekowych, zmiany metody refundacji z programów lekowych na refundację apteczną, systemu zachęt dla szpitali i lekarzy. Wszystkie jednak powinny koncentrować się na osiągnięciu głównego celu, jakim jest zwiększenie dostępu pacjentów do leczenia.

Powoli zmierzamy do sytuacji, w której najgorętszym problemem przestaje być obecność, lub nie, danej cząsteczki czy produktu na liście leków refundowanych. Ta właśnie kwestia wywoływała od lat najwięcej emocji i kontrowersji. Koncentrowały się w niej wysiłki, korzyści i ograniczenia przemysłu, pacjentów, lekarzy oraz płatnika publicznego. Dzisiaj jednak, przy ciągłym poszerzaniu tej listy, musimy zacząć stawiać pytanie, czy równie szybko poprawia się dostępność pacjentów do leczenia dopisywanymi lekami. Warto organizować konferencje i kampanie nie tylko na rzecz dodania nowego leku do listy, ale na rzecz objęcia refundowanym leczeniem nowych pacjentów.

Terminy „biosymilary", „leki biopodobne", „bionastępcze" stosowane są zamiennie, a najtrafniejszym określeniem, które oddaje sens i charakter tych produktów, jest zapewne zaproponowany przez prof. Jerzego Bralczyka termin „leki biologiczne równoważne", który stopniowo zdobywa sobie popularność i uznanie. Również w niniejszym raporcie pojawiają się różne nazwy, pozostawiliśmy bowiem autorom poszczególnych rozdziałów swobodę w ich stosowaniu.

Pragnę podziękować wszystkim współautorom niniejszego raportu, którzy włożyli wiele wysiłku w zebranie danych oraz ich analizę i interpretację. *Summa summarum* z ich pracy wynikają dwa wnioski: idziemy w dobrym kierunku, ale o wiele za wolno. Właściwie dopiero wkraczamy na drogę szerokiego wprowadzania terapii biologicznych do polskiej medycyny. Dlatego najważniejszą konkluzją powinien być apel do decydentów: naprawdę, warto podążać tą drogą, ale trzeba przyspieszyć i usuwać bariery blokujące rozwój leczenia biologicznego w naszym kraju.

Rozdział 1.

Biologiczne leki równoważne i ich znaczenie dla systemu ochrony zdrowia w Polsce

Izabela Obarska

Termin „biosimilars" (biologiczne leki równoważne, biologiczne leki biopodobne) po raz pierwszy pojawił się w nomenklaturze europejskiej w 2004 r. w dyrektywie Parlamentu Europejskiego. Terminem tym określane są leki biologiczne wykazujące podobieństwo właściwości fizykochemicznych, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania względem biologicznych leków oryginalnych, zwanych również lekami referencyjnymi. Biologiczne leki równoważne są rejestrowane i dopuszczane do obrotu w Unii Europejskiej w oparciu o zapisy dyrektywy oraz na podstawie wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA).

W latach 2006-2018 EMA zarejestrowała 45 biologicznych leków równoważnych dla 15 leków referencyjnych stosowanych m.in. w onkologii, hematologii, reumatologii, gastroenterologii, dermatologii oraz diabetologii. Jako jedne z pierwszych na rynku europejskim pojawiły się: biorównoważna erytropoetyna oraz biorównoważne czynniki wzrostu kolonii granulocytów. W 2013 r. zarejestrowano pierwsze biopodobne przeciwciało monoklonalne – infliksymab. W latach 2016-2018 pojawiły się biorównoważny etanercept (białko fuzyjne) oraz kolejne biorównoważne przeciwciała monoklonalne – trastuzumab, rytuksymab, adalimumab oraz bewacizumab. Wprowadzenie na rynek europejski leków biologicznych równoważnych w tak kluczowych obszarach terapeutycznych jak onkologia, hematologia, reumatologia, dermatologia i gastroenterologia przyniosło ogromne oszczędności dla systemów opieki zdrowotnej w całej Unii Europejskiej. Najnowszy raport IQVIA Institute „Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment" podaje, że w latach 2016-2020 oszczędności dla systemów opieki zdrowotnej w pięciu wiodących krajach Unii Europejskiej (EU-5) szacowane są na co najmniej 10 mld euro.[1]

Izabela Obarska

Absolwentka Wydziału Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego, studiów podyplomowych w zakresie prawa medycznego i bioetyki oraz zarządzania sferą usług medycznych. Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w Ministerstwie Zdrowia w latach 2016-2017. Ekspert systemu ochrony zdrowia w zakresie polityki lekowej, refundacji i dostępności rynkowej oraz wykładowca w Centrum Szkolenia Podyplomowego Uczelni Łazarskiego.

Pozytywna opinia EMA warunkująca rejestrację leku biologicznego równoważnego uzależniona jest każdorazowo od przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzających podobieństwo leku równoważnego do referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. W celu przyspieszenia procesu wchodzenia leków biologicznych równoważnych do praktyki klinicznej oraz uniknięcia niepotrzebnych kosztów po stronie przemysłu farmaceutycznego, które wprost mogłyby przełożyć się na ich ceny, a tym samym na obniżenie konkurencyjności na rynku leków biologicznych, EMA w procesie rejestracji leku biologicznego równoważnego wymaga tylko jednego badania klinicznego III fazy w wybranym wskazaniu klinicznym leku referencyjnego, tzw. wskazaniu wrażliwym. Jeśli badanie to wykazuje równoważność leku biopodobnego względem leku referencyjnego w tym wskazaniu, EMA uznaje, że uzasadnione jest rozszerzenie rejestracji leku biopodobnego na wszystkie wskazania leku referencyjnego.[2,3]

Decyzję o wprowadzeniu leku biologicznego równoważnego do obrotu wydaje Komisja Europejska (KE). Zarówno EMA, jak i KE nie decydują już jednak o zasadach zamiennictwa leków bio-

logicznych, pozostawiając tę kwestię do samodzielnego rozstrzygnięcia przez poszczególne państwa członkowskie wspólnoty.[2,4]

Reguły zamiennictwa, podobnie jak regulacje dotyczące wyboru kategorii dostępności refundacyjnej (lecznictwo otwarte, zamknięte), wymagań cenowych w stosunku do leków biopodobnych, sposobu ich zakupu (przetargi centralne, regionalne, indywidualne), a także istnienia systemu zachęt kierowanych do lekarzy i pacjentów, warunkują wprost dostępność leków biopodobnych w poszczególnych państwach europejskich oraz skalę osiąganych przez nie oszczędności[1].

W większości krajów Unii Europejskiej, decyzję o zamianie leku podejmuje lekarz. Powszechne zamiennictwo, które oznacza, że wszyscy pacjenci, w tym również już aktywnie leczeni, kwalifikują się do terapii lekami biologicznymi równoważnymi, występuje m.in. w Estonii, Francji, na Litwie i w Polsce. W znacznej części państw, które zdecydowały się na powszechne zamiennictwo, finansowanie leków odbywa się w lecznictwie zamkniętym i opiera się (wyłączając Polskę) o rodzaj stałej wyceny świadczenia, jak w przypadku grup jednorodnych, co stanowi zachętę i motywację dla podmiotów leczniczych do prowadzenia leczenia najbardziej efektywnego kosztowo.[1,5]

W Norwegii i Danii wybór leku biologicznego odbywa się w przetargu centralnym. Tego typu przetargi oprócz generowania znaczących obniżek cen, zapewniają także w szybkim czasie dominujący udział w rynku produktu leczniczego, który wygrywa przetarg, co może prowadzić do monopolizacji rynku, a ta w dłuższej perspektywie może jednak nie być korzystna ani pod względem dostępności leku na rynku, ani konkurencyjności cenowej. W Norwegii, w przetargu centralnym zorganizowanym w 2016 r. przez Norwegian Hospital Procurement Trust, Division Pharmaceuticals biorównoważny infliksymab był o 60 proc. tańszy od leku referencyjnego i objął ponad 95 proc. rynku. Podobnie sytuacja wyglądała w przypadku biorównoważnego etanerceptu, którego udział w rynku w tym samym roku wynosił ponad 82 proc., a jego cena była niższa o 47 proc. od ceny leku referencyjnego. Dla porównania w Wielkiej Brytanii, w przetargach indywidualnych w okresie od marca 2016 do lutego 2017 r. najtańszy biorównoważny infliksymab osiągnął redukcję ceny na poziomie 59 proc., obejmując swym zasięgiem zaledwie 29 proc. rynku, natomiast biorównoważny etanercept osiągnął 36 proc. obniżkę ceny, przy 20 proc. udziale w rynku. Pomimo faktu, że referencyjny infliksymab w przywołanym powyżej okresie stanowił 56 proc. rynku i jego cena uległa obniżeniu jedynie o 21 proc., a referencyjny etanercept stanowił 80 proc. rynku, z redukcją ceny wynoszącą niespełna 15 proc., oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii osiągnęły łącznie ponad 36 mln funtów. Znacznie większych oszczędności spodziewa się NHS England w odniesieniu do adalimumabu. Szacunki pochodzące z 2018 r. zakładały, że wprowadzenie na rynek już tylko czterech pierwszych leków biologicznych równoważnych pozwoli w latach 2019-2021 r. zaoszczędzić kwotę 300 mln funtów.[1,6-8]

Leki biologiczne równoważne w polskim systemie ochrony zdrowia

Polityka lekowa w Polsce względem leków biologicznych równoważnych ogranicza się w zasadzie do polityki cenowej i prowadzona jest w oparciu o zapisy ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 t.j.), zwanej dalej „ustawą refundacyjną”[9]. Zgodnie z jej brzmieniem biologiczny lek równoważny, aby mógł zostać objęty refundacją musi obniżyć swoją cenę o co najmniej 25 proc. w stosunku do ceny leku referencyjnego. Szacunki IQVIA Institute bazujące na zapisach ustawowych mówią o ponad 100 mln euro, które polski płatnik publiczny zaoszczędzi do końca 2020 r. z tytułu wprowadzenia leków biologicznych równoważnych do samych tylko przeciwciał monoklonalnych oraz białek fuzyjnych/rozpuszczalnych receptorów[5].

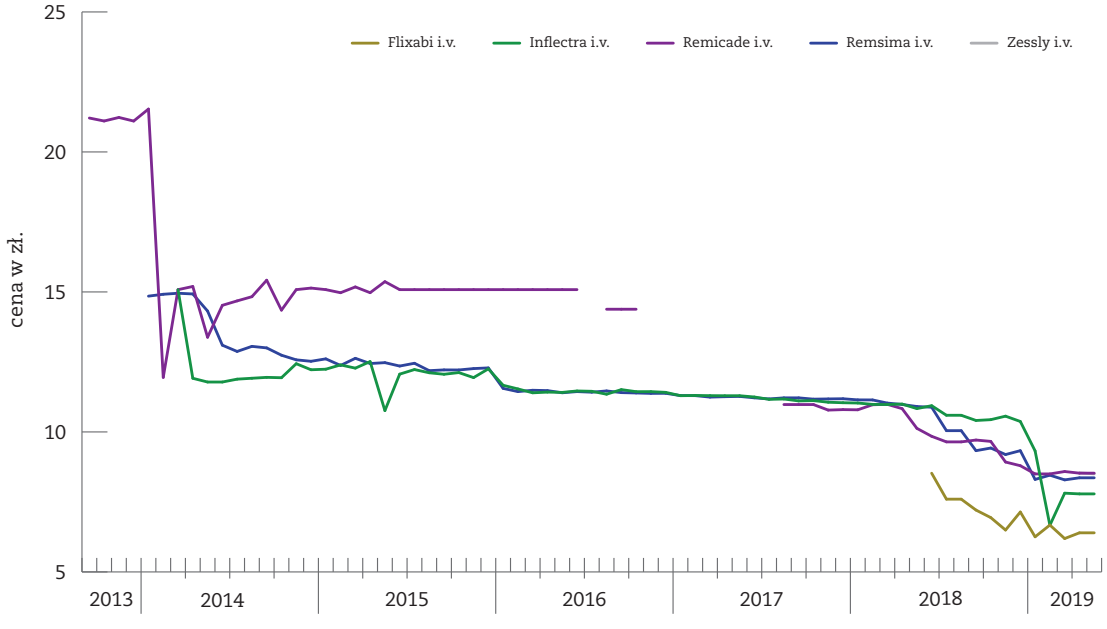
Jako pierwszy z tej grupy leków na rynek polski został wprowadzony biorównoważny infliksymab, w kolejnych latach pojawiły się leki biorównoważne do etanerceptu, trastuzumabu oraz adalimumabu. 1 września 2019 r., z dużym opóźnieniem w stosunku do pozostałych krajów Unii Europejskiej, pojawił się pierwszy biorównoważny rytuksymab.[10-14] Zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym od 1 września 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obniżki urzędowych cen zbytu dla każdego

z tych produktów leczniczych przedstawiają się następująco:

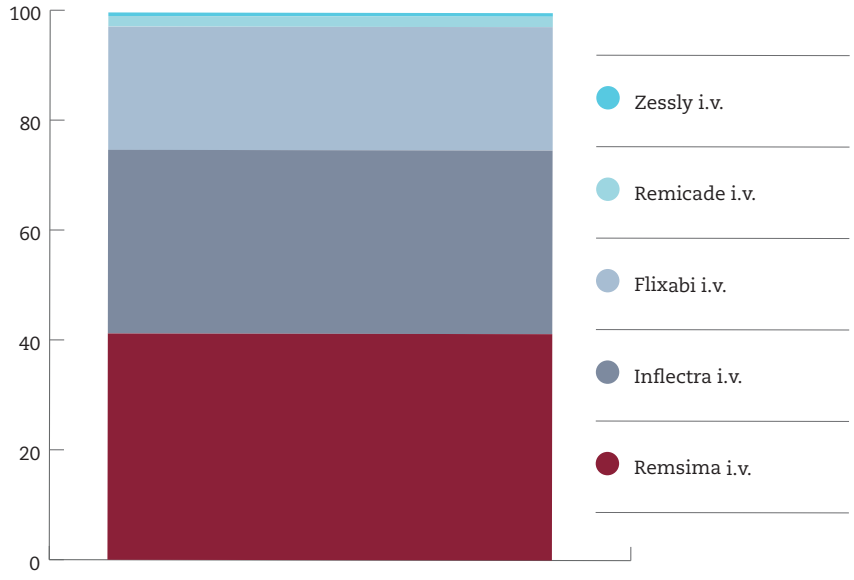
- cena najtańszego infliksymabu jest niższa o 62 proc. od ceny referencyjnego infliksymabu obowiązującej do końca grudnia 2013 r.,
- cena najtańszego etanerceptu w dawce 50 mg jest niższa o 43 proc. od ceny referencyjnego etanerceptu obowiązującej do końca czerwca 2016 r.,
- cena najtańszego trastuzumabu w dawce 150 mg jest niższa o 50 proc. od ceny referencyjnego trastuzumabu obowiązującej do końca czerwca 2018 r.,
- cena najtańszego adalimumabu w dawce 40 mg jest niższa o 53 proc. od ceny referencyjnego adalimumabu obowiązującej do końca grudnia 2018 r.,
- cena pierwszego biorównoważnego rytuksymabu w dawce 500 mg jest niższa o 53 proc. od ceny referencyjnego rytuksymabu obowiązującej do końca sierpnia 2019 r.

Wynegocjowane przez Ministerstwo Zdrowia z podmiotami odpowiedzialnymi urzędowe ceny zbytu są cenami maksymalnymi i stanowią jedynie podstawę do obliczenia oficjalnej obniżki cen tych leków.

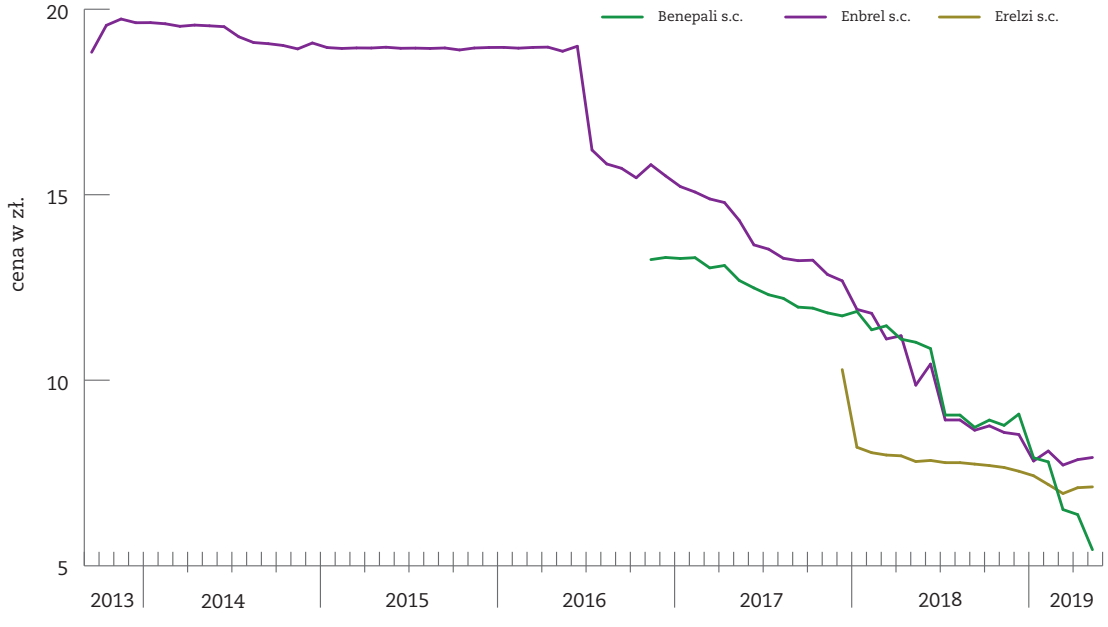
W postępowaniach o udzielenie zamówienia publicznego cena leków biologicznych zarówno równoważnych, jak i referencyjnych (dzięki istnieniu wspólnych grup limitowych) ulega dalszemu znacznemu obniżeniu. Zmianę średniej ceny za miligram infliksymabu, etanerceptu, trastuzumabu oraz adalimumabu w latach 2013-2019 oraz udział w rynku poszczególnych leków biologicznych w obrębie danej cząsteczki w pierwszym półroczu 2019 r. przedstawiają *wykresy 1-8*.[15-21]



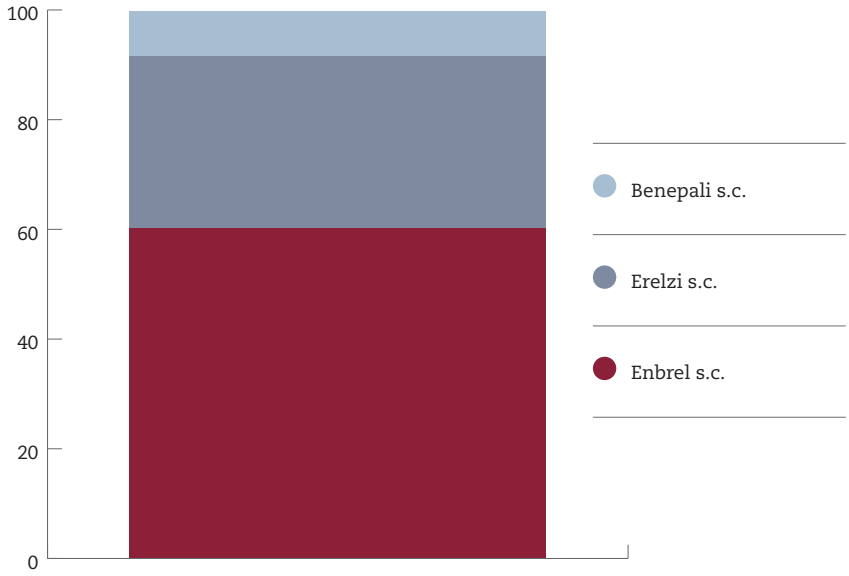
Wykres 1. Zmiana średniej ceny za 1 mg infiksymabu w latach 2013-2019



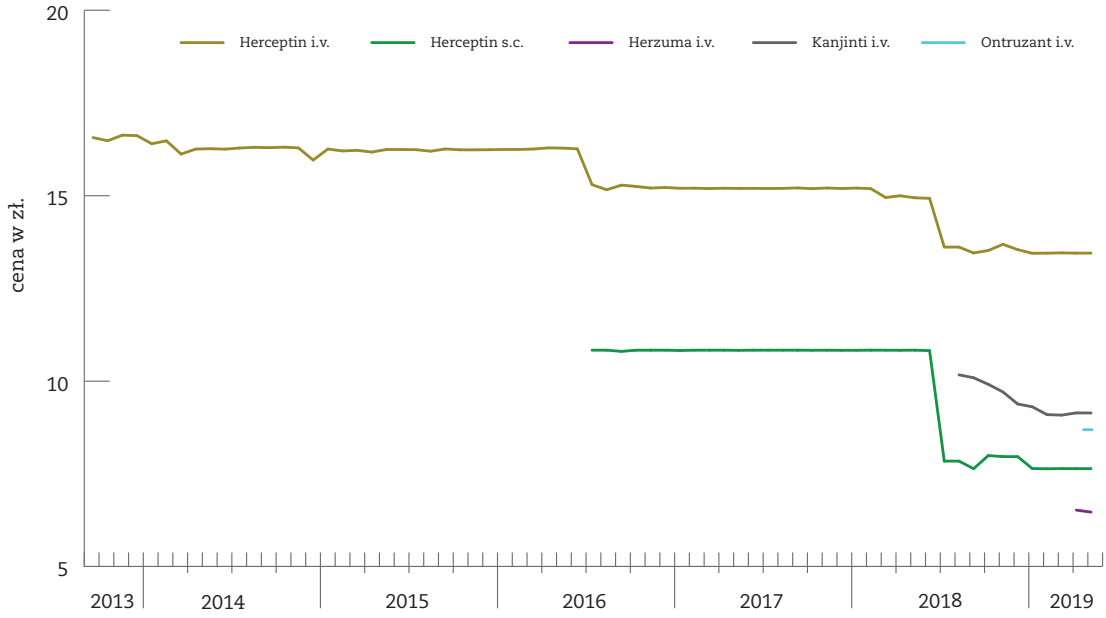
Wykres 2. Udział w rynku poszczególnych leków biologicznych w obrębie infliksymabu w I połowie 2019 r.



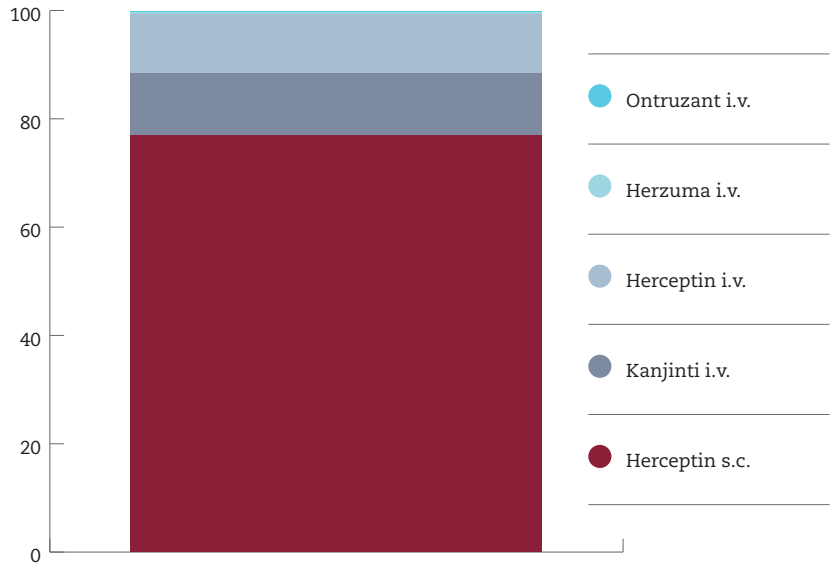
Wykres 3. Zmiana średniej ceny za 1 mg etanerceptu w latach 2013-2019



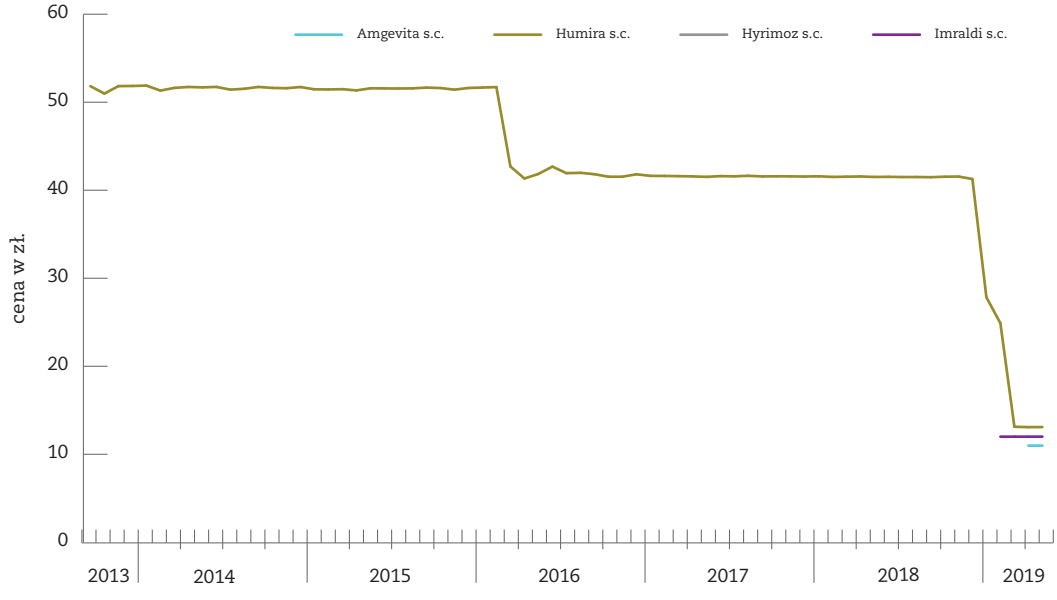
Wykres 4. Udział w rynku poszczególnych leków biologicznych w obrębie etanerceptu w I połowie 2019 r.



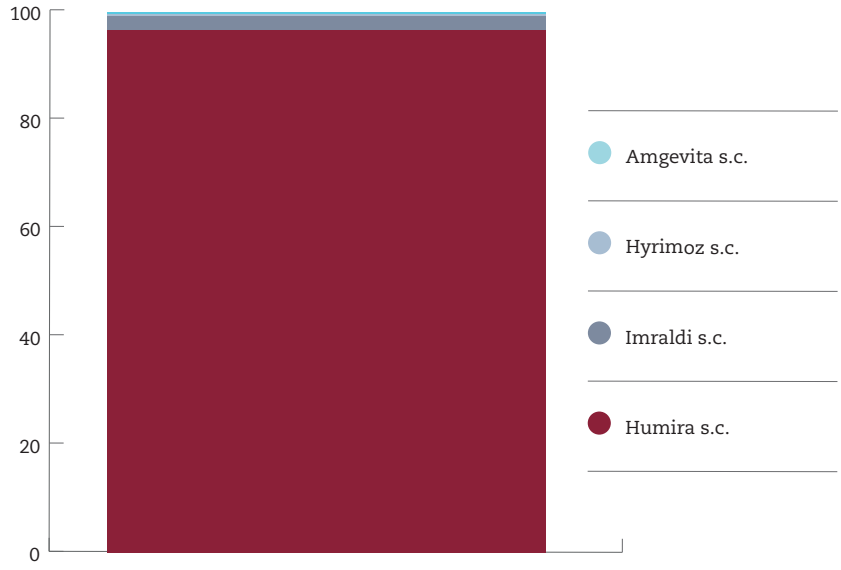
Wykres 5. Zmiana średniej ceny za 1 mg trastuzumabu w latach 2013-2019



Wykres 6. Udział w rynku poszczególnych leków biologicznych w obrębie trastuzumabu w I połowie 2019 r.



Wykres 7. Zmiana średniej ceny za 1 mg adalimumabu w latach 2013-2019



Wykres 8. Udział w rynku poszczególnych leków biologicznych w obrębie adalimumabu w I połowie 2019 r.

Leki biologiczne równoważne a oszczędności płatnika publicznego

Wysokość kwoty refundacji dla poszczególnych leków biologicznych przedstawia tabela nr 1. Roczna kwota refundacji za rok 2019 została oszacowana na podstawie rzeczywistego wykonania za pierwsze półrocze 2019 r. przy założeniu, że stanowi ono jak w latach poprzednich ok. 44 proc. wykonania za cały rok.[15-21]

Niższa o zaledwie 34 mln zł w roku 2019 w porównaniu do roku 2018 łączna kwota wydatków na refundację trastuzumabu wynika wprost z faktu, iż w 2018 r. blisko 79 proc. pacjentek w programie lekowym raka piersi stosowało postać podskórną leku. Niewielki udział w rynku postaci dożylnej, dla której zostały wprowadzone leki biopodobne, nie sprzyja konkurencyjności cenowej pomiędzy nimi.[20]

W analogiczny sposób rynek leków biologicznych równoważnych może być ograniczany w przypadku rytuksymabu, gdzie również dostępna jest postać podskórna. Biorąc pod uwagę nowy limit finansowania dla leków w tej grupie oraz dane dotyczące średnich cen referencyjnego rytuksymabu publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia za I kwartał 2019 r., a także wolumenu jego sprzedaży, oszczędności dla płatnika publicznego mogą sięgnąć 26 mln zł w bieżącym roku oraz 69 mln zł w roku 2020.[14,21]

Skalę wieloletnich oszczędności, jakie przynoszą dla płatnika publicznego w Polsce leki biologiczne równoważne, najlepiej można zaobserwować na przykładzie dwóch pierwszych cząsteczek, dla których pojawiły się leki równoważne, tj. infliksymabu oraz etanerceptu. Skumulowane oszczędności dla płatnika publicznego wynoszą w ich przypadku odpowiednio ok. 168 mln zł (tab. 2) oraz ok. 141 mln zł (tab. 3). Szacunkowe kwoty refundacji dla infliksymabu w latach 2014-2019 zostały wyliczone przy założeniu ceny za miligram referencyjnego infliksymabu obowiązującej w roku 2013, tj. roku poprzedzającym rok wejścia pierwszego biorównoważnego infliksymabu oraz rzeczywistej liczby miligramów infliksymabu zrefundowanej przez NFZ w latach 2014-2019. Szacunkowe kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2016-2019 zostały wyliczone przy założeniu ceny za miligram referencyjnego etanerceptu obowiązującej w roku 2015, tj. roku poprzedzającym rok wejścia pierwszego biorównoważnego etanerceptu oraz rzeczywistej liczby miligramów etanerceptu zrefundowanej przez NFZ w latach 2016-2019. Wysokość kwoty refundacji w 2019 r., zarówno dla infliksymabu, jak i etanerceptu, a także liczba zużytych miligramów, zostały oszacowane na podstawie rzeczywistego wykonania za pierwsze półrocze 2019 r., analogicznie jak *w tabeli nr 1*.

Tabela 1. Wysokość kwoty refundacji dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz trastuzumabu w latach 2013-2019

		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Adalimumab s.c.	zł	79 185 890	96 688 891	115 357 819	110 665 686	119 462 701	137 139 570	65 427 519
Etanercept s.c.	zł	85 140 695	84 735 126	81 433 324	75 441 596	59 581 458	45 893 103	42 173 056
Infliksymab i.v.	zł	20 313 954	20 475 469	19 139 429	20 995 795	33 325 988	40 863 370	30 462 863
Trastuzumab i.v.	zł	229 428 535	253 914 864	279 444 448	277 169 798	140 583 056	87 801 511	95 752 216
Trastuzumab s.c.	zł				23 593 398	241 448 125	267 862 699	225 820 780

W krajach Unii Europejskiej oszczędności wynikające z pojawienia się leków biologicznych równoważnych wykorzystywane są przede wszystkim do zwiększania dostępu pacjentów do terapii innowacyjnych, czego doskonałym przykładem są Włochy, gdzie w kilku regionach płatnik został zobligowany do przeznaczania połowy kwoty oszczędności na zwiększanie o 20 proc. budżetu dla leków innowacyjnych, a także do poszerzania wskazań refundacyjnych dla terapii już istniejących[5]. Do złagodzenia kryteriów refundacyjnych doszło w Europie m.in. w przypadku chorób autoimmunologicznych, do których leczenia zaczęto kwalifikować pacjentów z postacią wczesną lub umiarkowaną, co daje wymierną poprawę wyników leczenia i przekłada się bezpośrednio na długoterminowe oszczędności dla płatników, wynikające m.in. z odsunięcia w czasie lub całkowitego uniknięcia kosztownych hospitalizacji.[22-30]

W Polsce nowe terapie innowacyjne w obszarach terapeutycznych, dla których wprowadzono leki biologiczne równoważne, zaczęły pojawiać się od 2018 r. Pozytywną decyzję refundacyjną otrzymały wówczas trzy nowe produkty lecznicze: iksekizumab (w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej), sekukinumab (w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) i wedolizumab (w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). Od 1 września 2019 r. refundacją objęte zostały kolejne cztery nowe produkty lecznicze: palbocyklib i rybocyklib (w leczeniu raka piersi) oraz baricytynib i tofacytynib (w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów). Minister Zdrowia tym samym obwieszczeniem poszerzył także wskazania refundacyjne dla adalimumabu (w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka), pertuzumabu (w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi) oraz ustekinumabu (w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna).[14]

Obejmowanie w Polsce refundacją kolejnych nowych leków nie jest jednak jednoznaczne z zapewnieniem polskim pacjentom powszechnego dostępu do nich. Główną barierą w dostępie do leczenia jest bowiem przyjęty w naszym kraju model finansowania programów lekowych.

Dostępność leczenia biologicznego w Polsce

Programy lekowe zgodnie z zapisami Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, finansowane są przez NFZ w lecznictwie szpitalnym na podstawie umowy zawieranej z wybranym świadcze-

Tabela 2. Liczba mg, rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla infliksymabu w latach 2013-2019

infliksymab	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
liczba mg	958 714	1 422 088	1 519 883	1 833 163	2 976 943	4 006 738	3 964 600
rzeczywista kwota refundacji (zł)	20 313 954	20 475 469	19 139 429	20 995 794	33 325 988	40 863 369	30 462 863
szacunkowa kwota refundacji (zł)	20 313 954	30 132 271	32 204 421	38 842 419	63 077 680	84 897 757	84 004 886

Tabela 3. Liczba mg, rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2015-2019

etanercept	2015	2016	2017	2018	2019
liczba mg	4 296 844	4 379 420	4 388 645	4 818 826	5 645 308
rzeczywista kwota refundacja (zł)	81 433 324	75 441 596	59 581 457	45 893 102	42 173 055
szacunkowa kwota refundacji (zł)	81 433 324	82 998 282	83 173 129	91 325 859	106 989 252

niodawcą, po spełnieniu przez niego wszystkich niezbędnych wymagań dotyczących m.in. liczby i kwalifikacji personelu medycznego oraz wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną[31]. O dostępności do leczenia pacjentów w programach lekowych decydują zatem już na wstępie liczba ośrodków oraz wysokość kontraktu, jaki zostanie przeznaczony przez NFZ do leczenia pacjentów u danego świadczeniodawcy.

Infliksymab dostępny jest dla polskich pacjentów w ramach następujących programów lekowych: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chL-C) (ICD-K50)" (B.32), „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)" (B.33), „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10L 40.5, M 07.1,M 07.2, M 07.3)" (B.35), „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45)" (B.36), „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)" (B.47) oraz „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" (B.55). Etanercept dostępny jest w ramach programów lekowych: B.33, B.35, B.36 oraz B.47. Adalimumab refundowany jest w ramach programów lekowych: B.32, B.33, B.35, B.36 oraz B.47. Trastuzumab finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" (B.9).[14]

Liczbę ośrodków, w których prowadzone jest leczenie biologiczne w ramach poszczególnych programów lekowych przedstawia *tabela nr 4*.

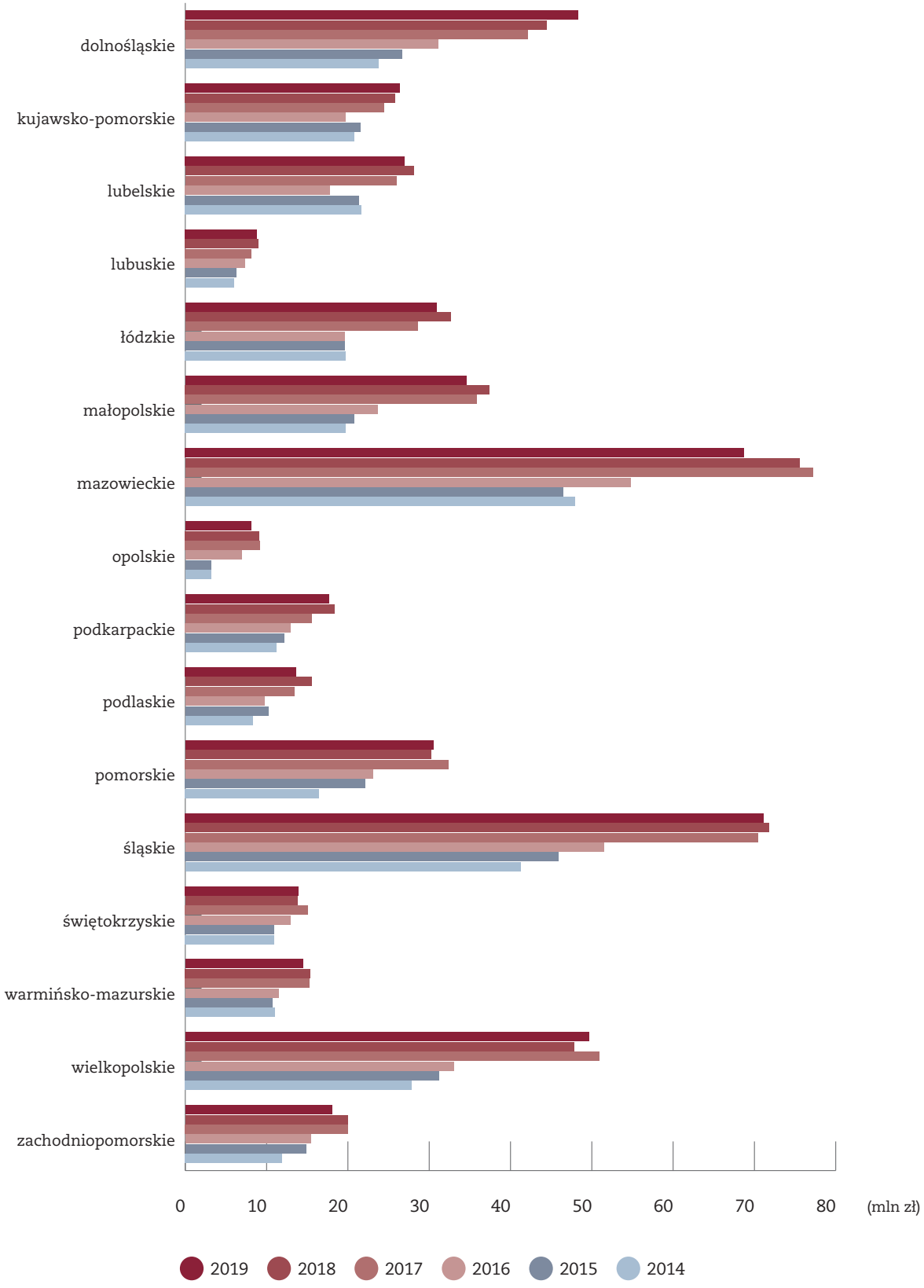
Tabela 4. Liczba świadczeniodawców realizujących programy lekowe B.9, B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55 (stan na 30.08.2019 r.)

Województwo	B.9	B.32	B.33	B.35	B.36	B.47	B.55	Unikalna liczba świadczeniodawców
dolnośląskie	11	5	8	7	6	3	3	18
kujawsko-pomorskie	3	5	4	3	3	3	4	8
lubelskie	2	4	6	3	1	1	4	10
lubuskie	2	2	2	2	2	1	2	4
łódzkie	7	6	6	7	5	3	6	15
małopolskie	6	3	6	4	4	3	3	13
mazowieckie	13	8	5	5	5	5	8	22
opolskie	1	1	1	2	1	1	1	3
podkarpackie	5	4	8	11	7	5	4	13
podlaskie	3	4	3	2	2	1	3	6
pomorskie	4	3	4	5	4	2	3	8
śląskie	11	7	9	8	8	4	6	26
świętokrzyskie	1	1	3	4	3	2	1	5
warmińsko-mazurskie	4	3	3	2	2	2	2	7
wielkopolskie	9	2	8	7	6	1	2	15
zachodniopomorskie	2	3	3	2	2	3	2	5
Suma końcowa	84	61	79	74	61	40	54	178

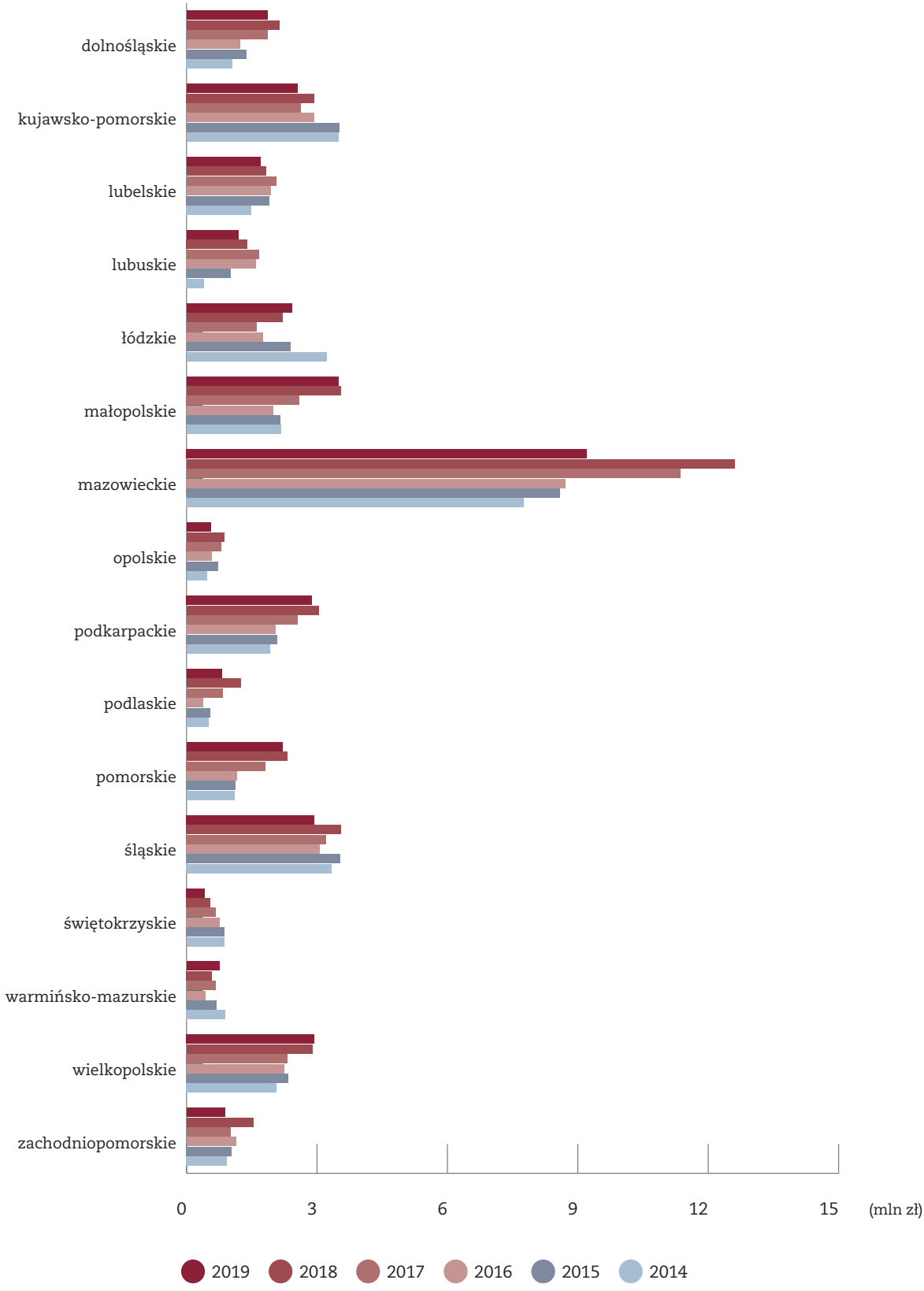
Wartość kontraktów przeznaczanych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ na finansowanie przedmiotowych programów lekowych przedstawiają *wykresy 9-15*.[32]

Wskaźnikiem oceny dostępności do leczenia w ramach poszczególnych programów lekowych w danym województwie może być wartość kontraktu przypadająca na jednego mieszkańca. Wskaźnik ten dla każdego programu lekowego, nie uwzględniający migracji pacjentów pomiędzy oddziałami wojewódzkimi NFZ, został obliczony dla 2018 r. w oparciu o opublikowaną przez Główny Urząd Statystyczny liczbę ludności przypadającą na dane województwo. Najwyższą wartość kontraktu na jednego mieszkańca w programie lekowym B.9 przeznacza Śląski Oddział Wojewódzki NFZ, w programie lekowym B.32 Mazowiecki Oddział Wojewódzki NFZ, w programie lekowym B.33 i B.36 Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ, w programie lekowym B.35 Łódzki Oddział Wojewódzki NFZ, w programie lekowym B.47 Świętokrzyski Oddział Wojewódzki oraz w programie lekowym B.55 Lubuski Oddział Wojewódzki NFZ. Najniższe wartości kontraktów na jednego mieszkańca w przypadku większości programów lekowych przeznaczane są w województwie lubelskim, lubuskim, opolskim oraz warmińsko-mazurskim (*tabela nr 5*).

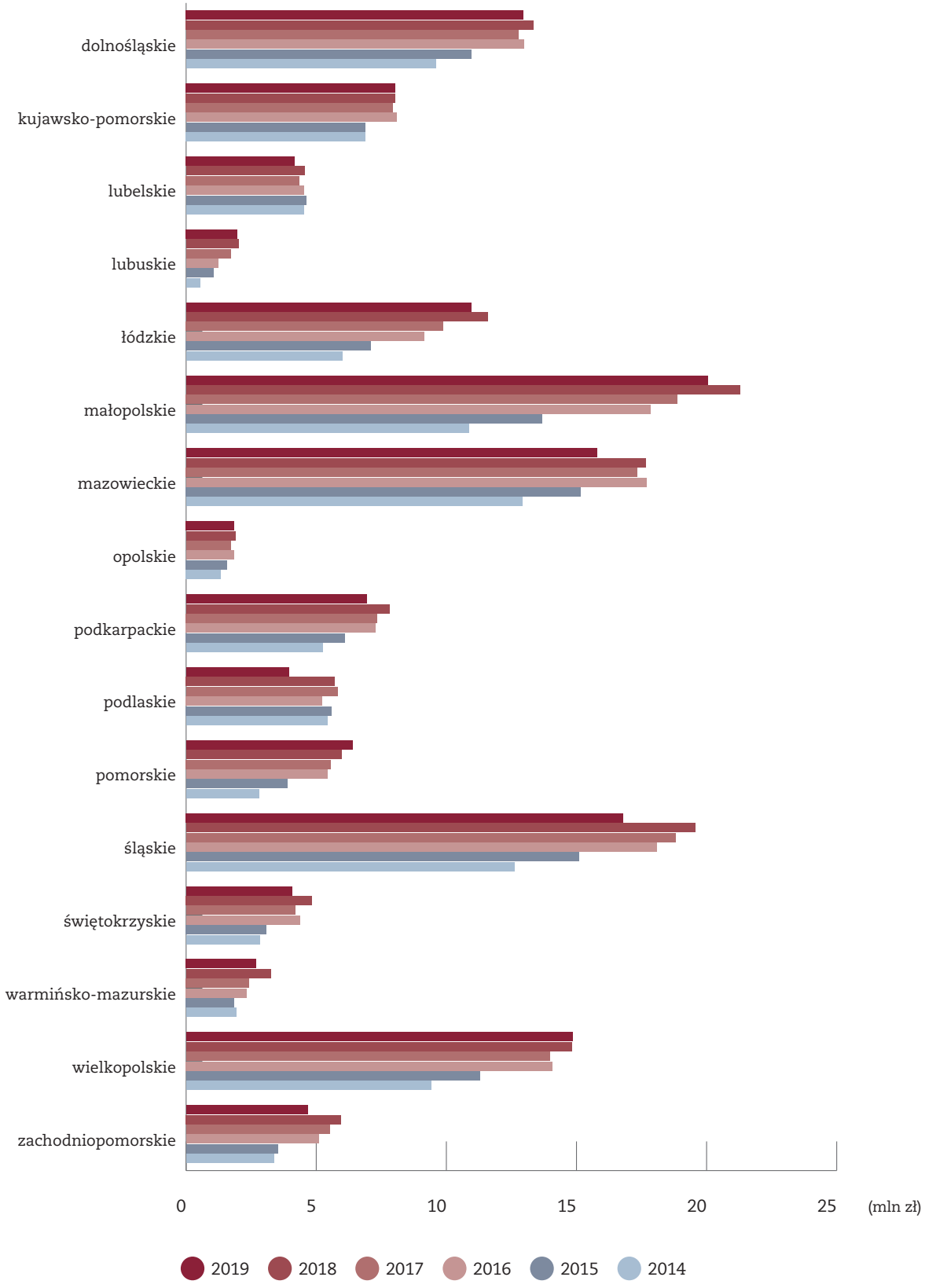
Liczba pacjentów leczonych w każdym z analizowanych programów lekowych podana jest na podstawie publikowanych przez NFZ danych dotyczących liczby pacjentów, u których został rozliczony ryczałt diagnostyczny w latach 2016-2018 oraz w pierwszym półroczu roku 2019. Dodatkowo, na każdym z poniższych wykresów widnieje liczba pacjentów leczonych poszczególnymi produktami leczniczymi dostępnymi w programie. Łączna liczba pacjentów, będąca sumą chorych leczonych poszczególnymi lekami, jest wyższa od liczby pacjentów, dla których rozliczono w programie ryczałt diagnostyczny, co prawdopodobnie wynika przede wszystkim z możliwości zamiany leków w programie. Wątpliwości budzą jednak dane dotyczące programów lekowych B.9 oraz B.55. Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w postaci dożylnej w 2016 r. w programie lekowym B.9 oraz liczba pacjentów leczonych infliksymabem w latach 2016-2018 w programie lekowym B.55 jest wyższa od liczby pacjentów, dla których sprawozdano



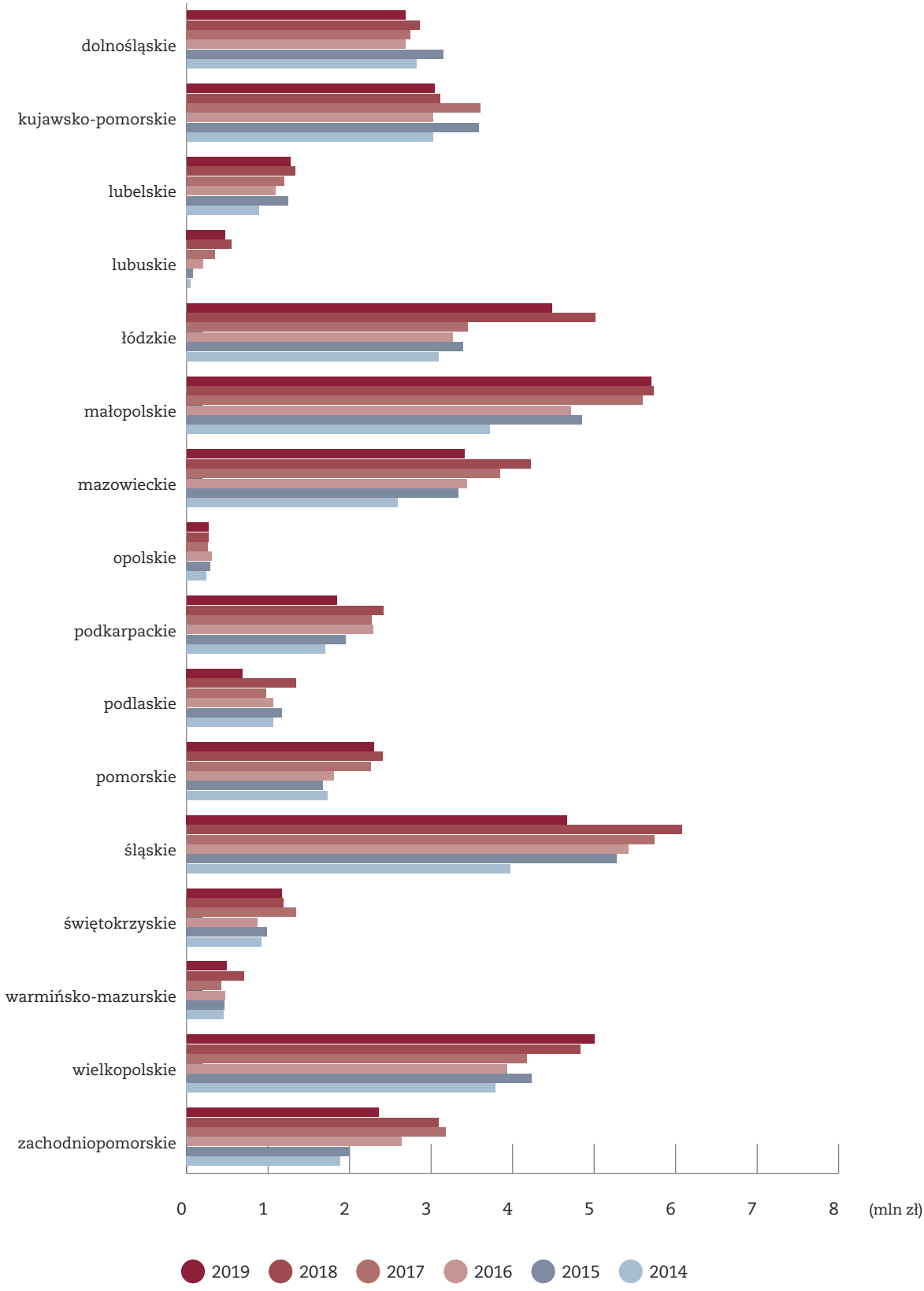
Wykres 9. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.9 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)



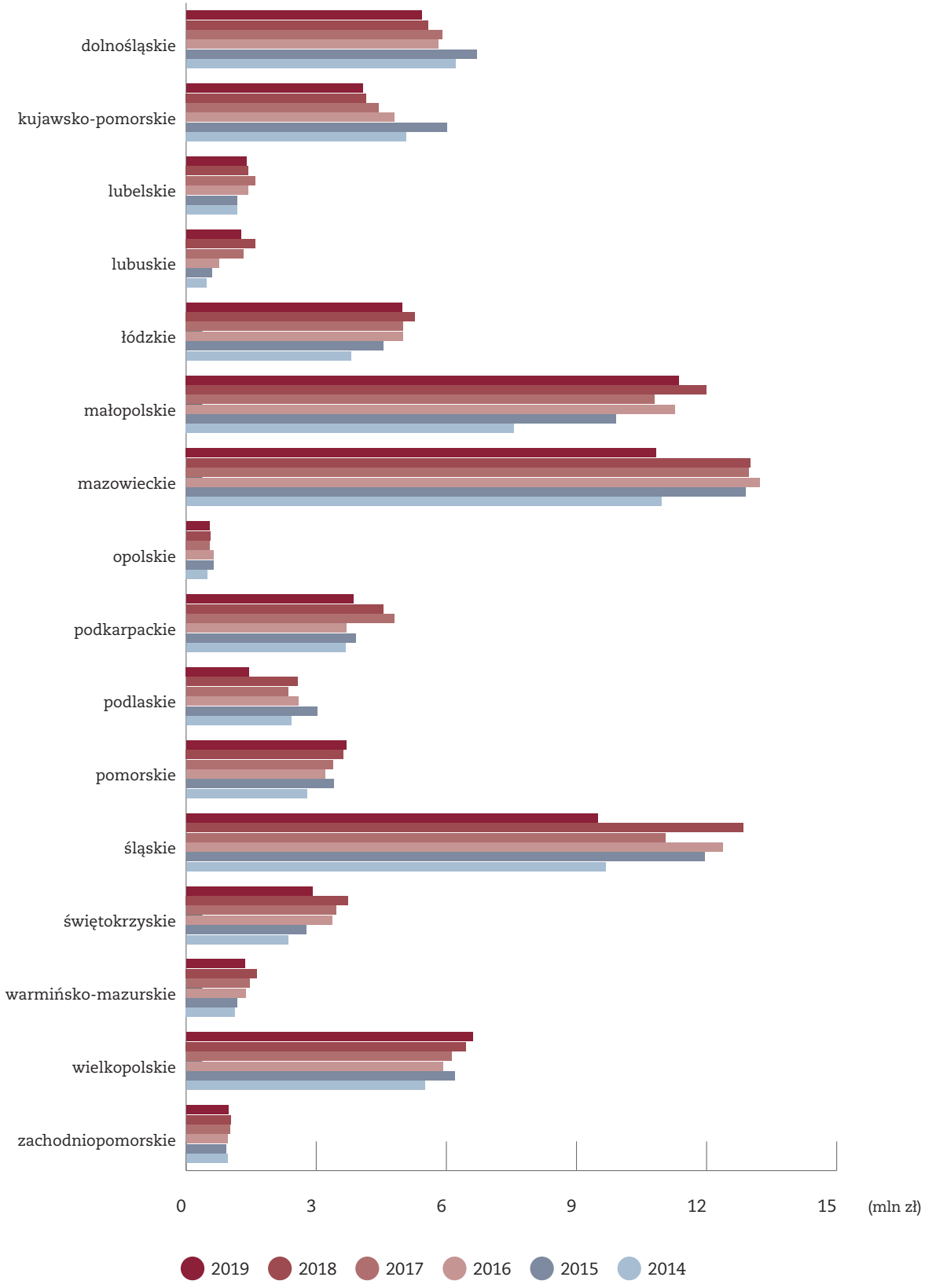
Wykres 10. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.32 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)



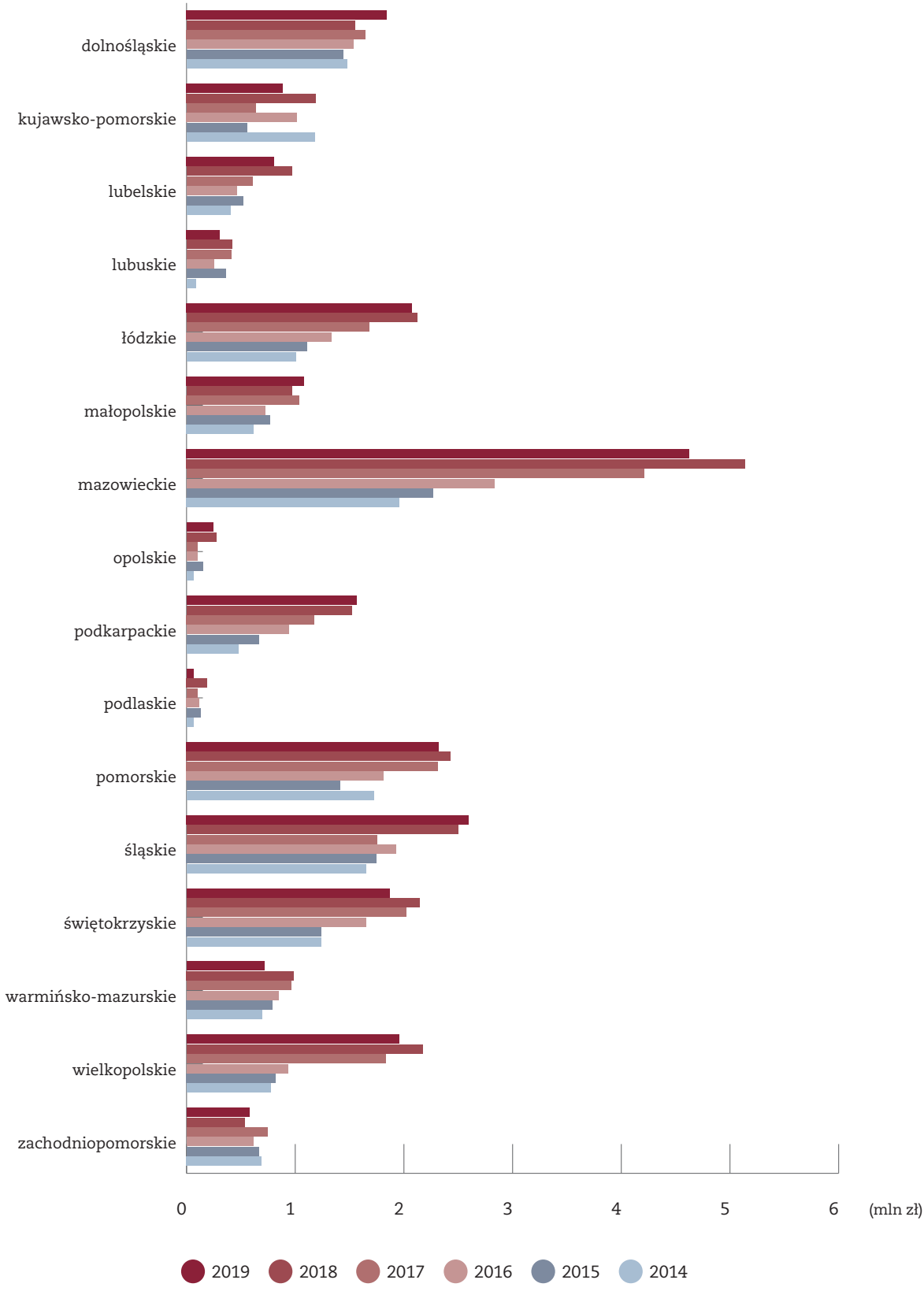
Wykres 11. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.33 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)



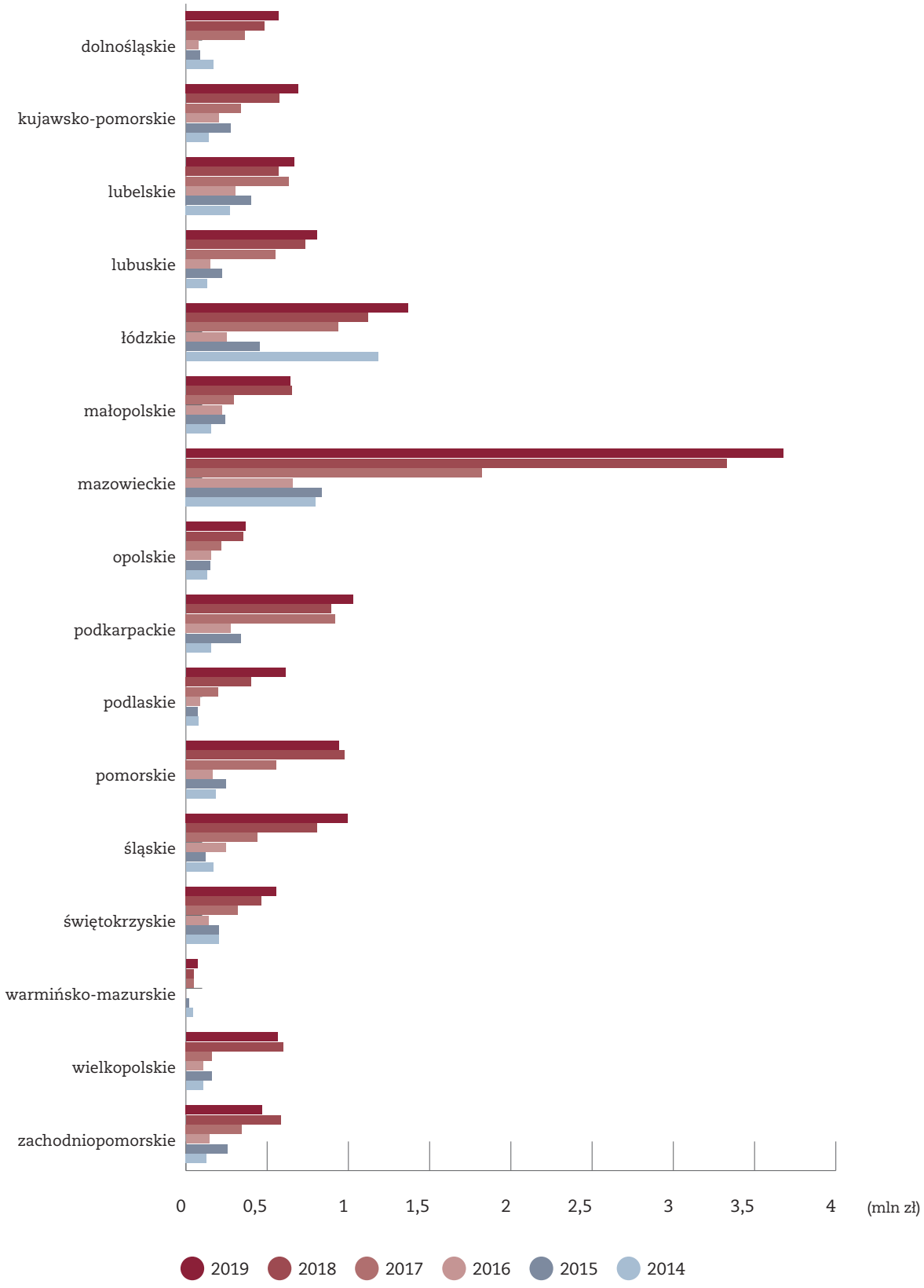
Wykres 12. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.35 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)



Wykres 13. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.36 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)



Wykres 14. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.47 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)



Wykres 15. Wartość kontraktu (w mln zł) w programie lekowym B.55 w latach 2014–2019 (dane na 30 sierpnia 2019 r.)

Tabela 5. Wartość kontraktu przypadająca na jednego mieszkańca w poszczególnych oddziałach wojewódzkich NFZ w 2018 r. w programie lekowym B.9, B.32, B.33, B.35, B.36, B.47 oraz B.55

województwo	B.9	B.32	B.33	B.35	B.36	B.47	B.55
dolnośląskie	15,32 zł	0,73 zł	4,60 zł	0,99 zł	1,92 zł	0,53 zł	0,17 zł
kujawsko-pomorskie	12,39 zł	1,41 zł	3,86 zł	1,49 zł	1,99 zł	0,57 zł	0,27 zł
lubelskie	13,21 zł	0,86 zł	2,14 zł	0,62 zł	0,67 zł	0,45 zł	0,27 zł
lubuskie	8,87 zł	1,38 zł	1,98 zł	0,54 zł	1,57 zł	0,41 zł	0,72 zł
łódzkie	13,17 zł	0,89 zł	4,68 zł	2,03 zł	2,13 zł	0,86 zł	0,45 zł
małopolskie	11,03 zł	1,04 zł	6,28 zł	1,69 zł	3,54 zł	0,29 zł	0,19 zł
mazowieckie	14,03 zł	2,34 zł	3,28 zł	0,78 zł	2,42 zł	0,95 zł	0,62 zł
opolskie	9,18 zł	0,87 zł	1,91 zł	0,27 zł	0,56 zł	0,28 zł	0,35 zł
podkarpackie	8,60 zł	1,43 zł	3,67 zł	1,14 zł	2,13 zł	0,71 zł	0,42 zł
podlaskie	13,09 zł	1,06 zł	4,82 zł	1,13 zł	2,16 zł	0,16 zł	0,34 zł
pomorskie	13,01 zł	1,00 zł	2,56 zł	1,03 zł	1,56 zł	1,05 zł	0,42 zł
śląskie	15,79 zł	0,78 zł	4,30 zł	1,34 zł	2,82 zł	0,55 zł	0,18 zł
świętokrzyskie	11,07 zł	0,44 zł	3,88 zł	0,95 zł	2,99 zł	1,72 zł	0,37 zł
warmińsko-mazurskie	10,73 zł	0,41 zł	2,26 zł	0,49 zł	1,14 zł	0,69 zł	0,03 zł
wielkopolskie	13,70 zł	0,83 zł	4,25 zł	1,38 zł	1,85 zł	0,62 zł	0,17 zł
zachodniopomorskie	11,72 zł	0,90 zł	3,49 zł	1,81 zł	0,60 zł	0,31 zł	0,34 zł
średnia dla kraju	**12,88 zł**	**1,13 zł**	**3,86 zł**	**1,17 zł**	**2,08 zł**	**0,65 zł**	**0,33 zł**

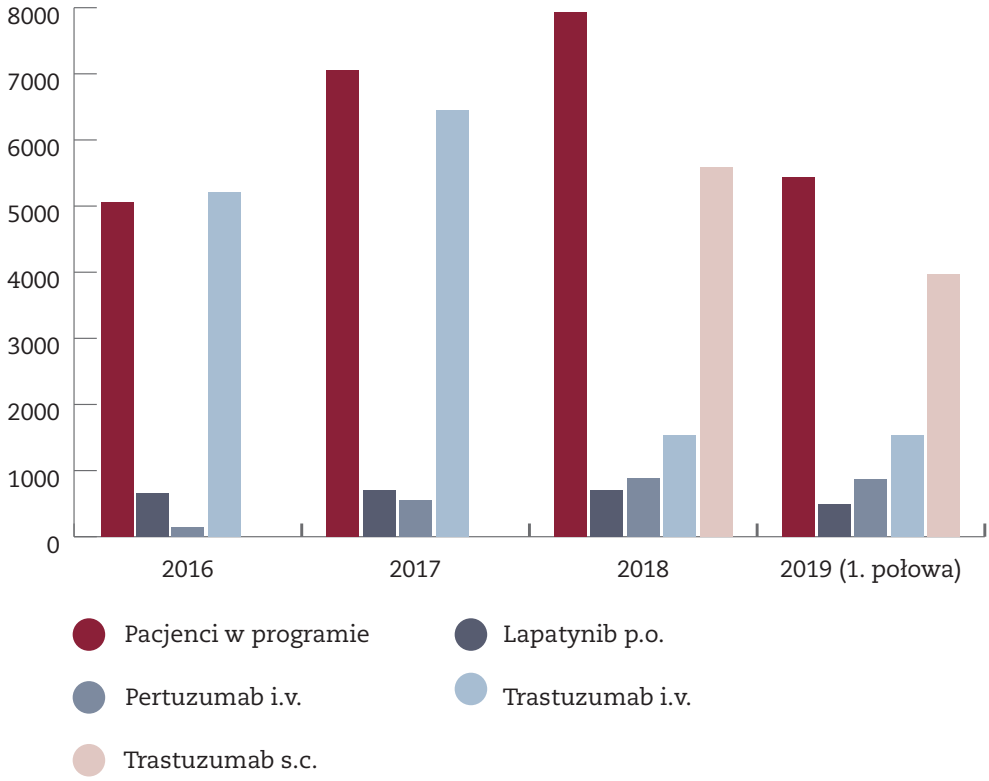
ryczałt diagnostyczny w każdym z programów. Brak zgodności pomiędzy powyższymi danymi może wynikać zarówno z braku sprawozdawania przez szpitale ryczałtów diagnostycznych, jak również z błędnych danych publikowanych przez NFZ.[33-36]

Program lekowy B.9 (Leczenie raka piersi)

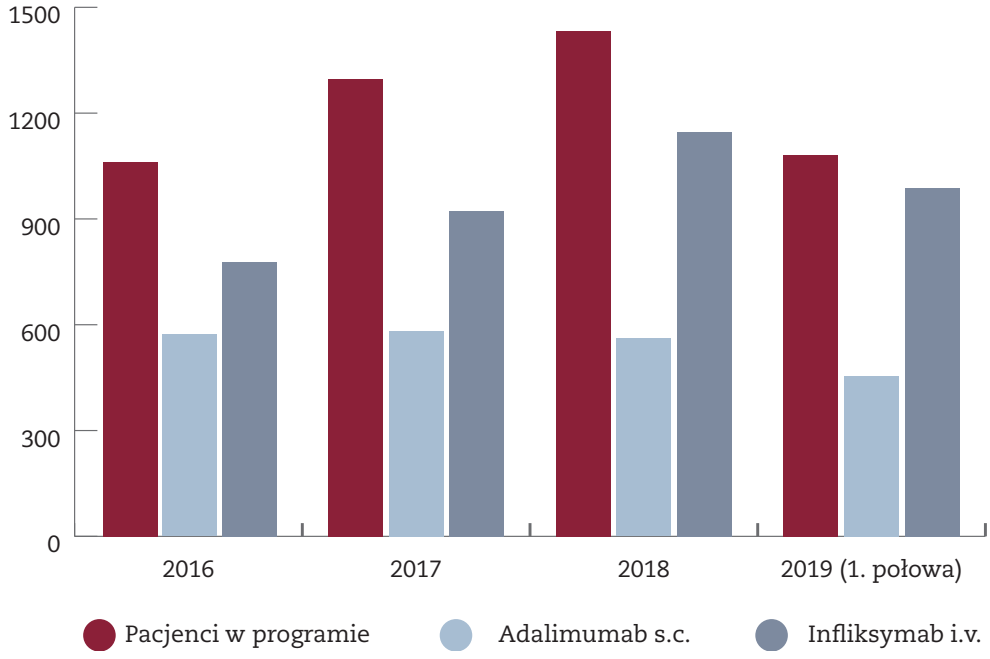
W programie lekowym raka piersi w 2018 r. leczonych było blisko 8.000 pacjentek (*wykres 16*). Stanowi to przyrost o 57 proc. w stosunku do liczby leczonych chorych w roku 2016. Od 1 lipca 2016 r. refundacją w ramach programu lekowego objęty został pertuzumab oraz postać podskórna trastuzumabu. Dane dotyczące liczby pacjentek, u których stosowany był trastuzumab w postaci podskórnej dostępne są dopiero począwszy od 2018 r. W drugiej połowie 2016 r. oraz przez cały rok 2017 postać podskórna leku sprawozdawana była zgodnie z kodem dla postaci dożylnej, co również może wpływać na niezgodność liczby leczonych pacjentek w programie lekowym, opisaną powyżej. Z danych za rok 2018 wynika, że w momencie wchodzenia na rynek polski pierwszego biorównoważnego trastuzumabu, formę dożylną leku stosowano u zaledwie 21 proc. pacjentek, co wprost przełożyło się na jego dostępność oraz atrakcyjność rynku polskiego dla producentów kolejnych biorównoważnych trastuzumabów.

Programy lekowe B.32 (Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna) i B.55 (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego)

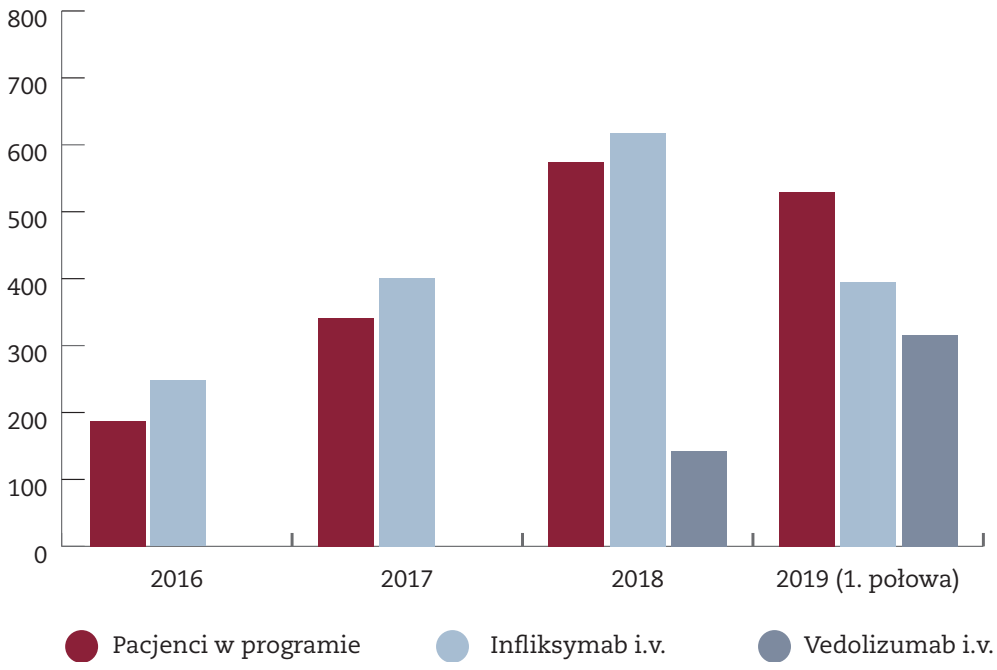
W programach lekowych B.32 oraz B.55 w roku 2018 leczonych było odpowiednio 1432 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 574 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*wykresy 17-18*). Przyjmując, że w Polsce mamy ok. 15 tys. pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz ok. 35 tys. pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, odsetki leczonych chorych wynoszą odpowiednio 9,5 proc. oraz 1,6 proc.[37]



Wykres 16. Liczba pacjentów w programie lekowym B.9 w latach 2016-2019



Wykres 17. Liczba pacjentów w programie lekowym B.32 w latach 2016-2019



Wykres 18. Liczba pacjentów w programie lekowym B.55 w latach 2016-2019

Dla porównania, dane z Europy Środkowo-Wschodniej sprzed kilku lat podają, że odsetek pacjentów leczonych z chorobą Leśniowskiego-Crohna na Węgrzech wynosił ponad 19 proc. We Francji dostęp do leczenia biologicznego ma z kolei ponad 31 proc. pacjentów z tym rozpoznaniem. [38,39]

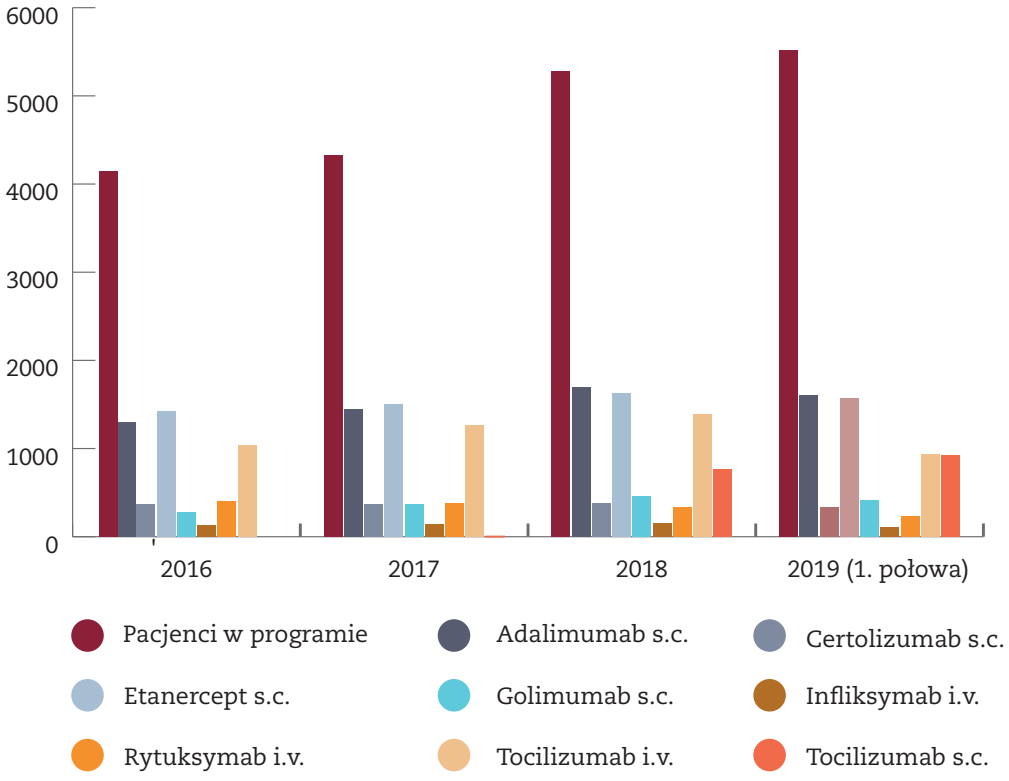
W pierwszej połowie 2019 r. terapią dominującą w obu programach lekowych pozostawał wciąż infliksymab. W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest to związane z czasem leczenia w programie, natomiast w przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynika to wprost z braku innej opcji terapeutycznej do 2018 r.

Programy lekowe B.33 (Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym), B.35 (Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i B.36(Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa)

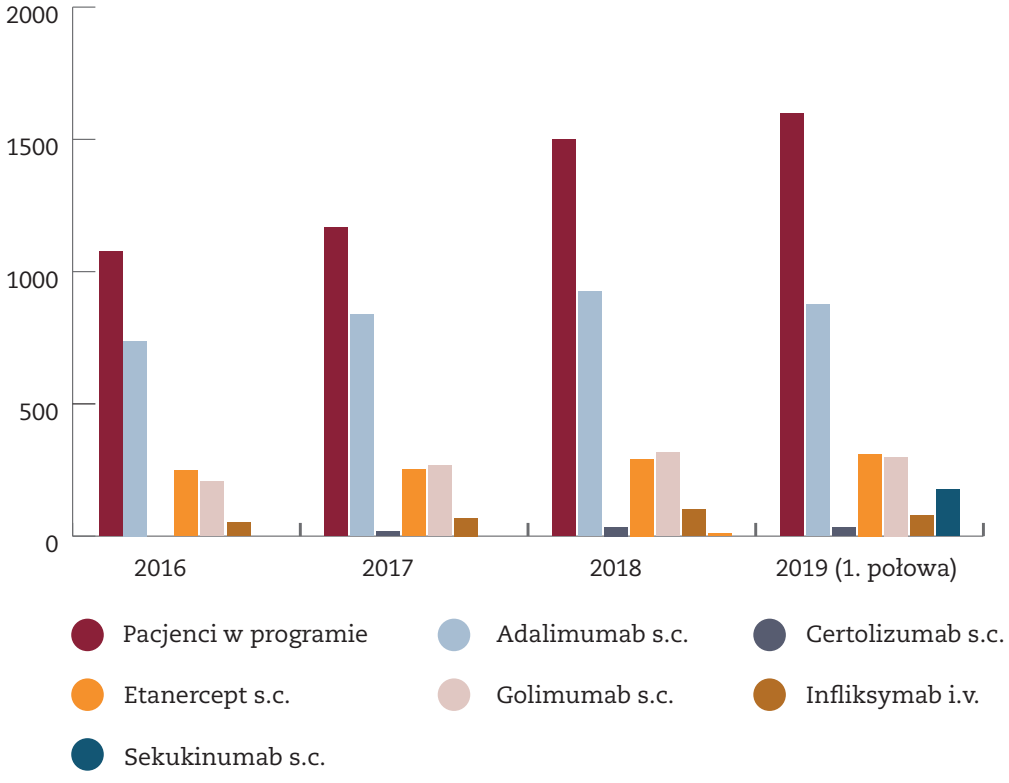
W programach lekowych B.33, B.35 oraz B.36 w 2018 r. leczonych było łącznie ok. 9.500 pacjentów (*wykresy 19-21*). Blisko połowa z nich to pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, co stanowiło niewiele ponad 1,5 proc. populacji tych chorych w Polsce[37]. Tymczasem dane na temat dostępności do leczenia biologicznego w Europie Zachodniej pochodzące z rejestru METEOR wskazują na odsetek leczonych chorych wahający się od 15 proc. w Wielkiej Brytanii i 16 proc. w Hiszpanii do 75 proc. w Irlandii [40].

Najniższą dostępność do leczenia spośród analizowanych programów lekowych mają pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. W 2018 r. leczonych było zaledwie 0,5 proc. ich populacji[37]. Dla porównania w Europie Zachodniej odsetek leczonych chorych sięga 20 proc.[41] Terapiami dominującymi w programie od 2016 r. pozostają nadal adalimumab oraz ustekinumab (*wykres 22*).

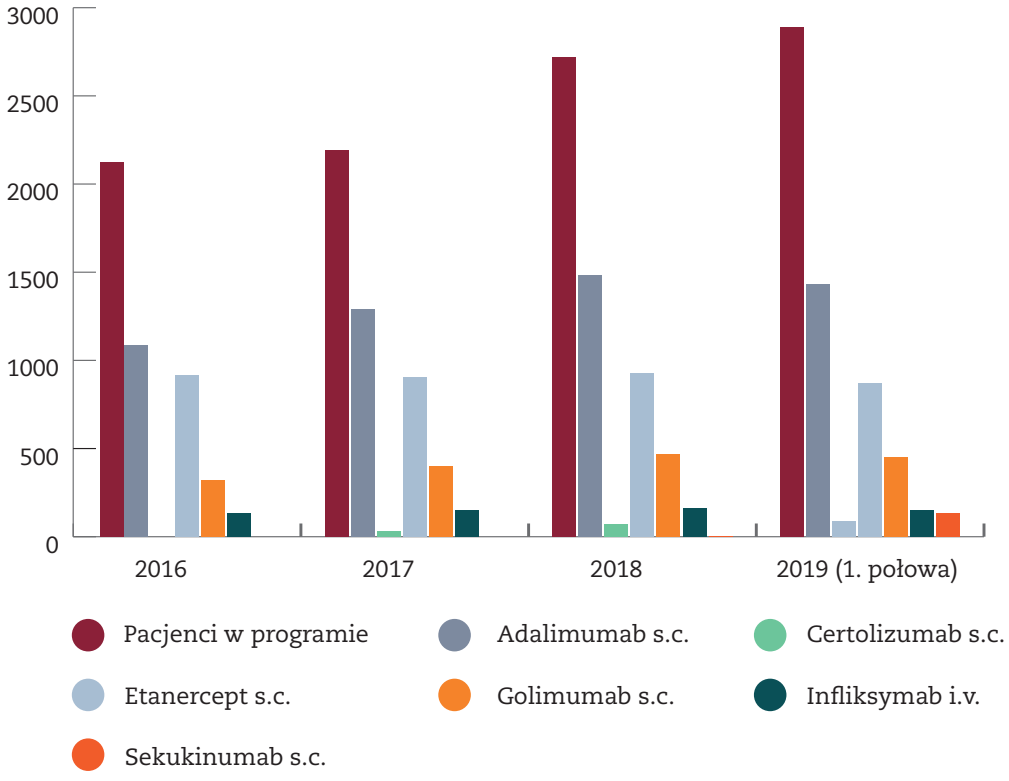
Z przedstawionych powyżej danych wynika, że dostęp polskich pacjentów do innowacyjnych terapii, zwłaszcza w chorobach przewlekłych, do których należą nieswoiste choroby zapalne jelit, choroby zapalne stawów oraz łuszczyca plackowata, jest bardzo niski w porównaniu do innych państw europejskich. Wprowadzenie do refundacji leków biologicznych równoważnych i związane z tym znaczące obniżenie kosztów terapii miało w zdecydowany sposób zwiększyć liczbę leczonych chorych. Wzrost łącznej liczby pacjentów we wszystkich analizowanych programach lekowych, jaki obserwujemy pomiędzy rokiem 2016 a 2018 wyniósł blisko 43 proc., przy 29 proc. wzroście wartości kontraktów przeznaczonych na refundację leków. Wzrost ten w ujęciu procentowym może wydawać się duży,



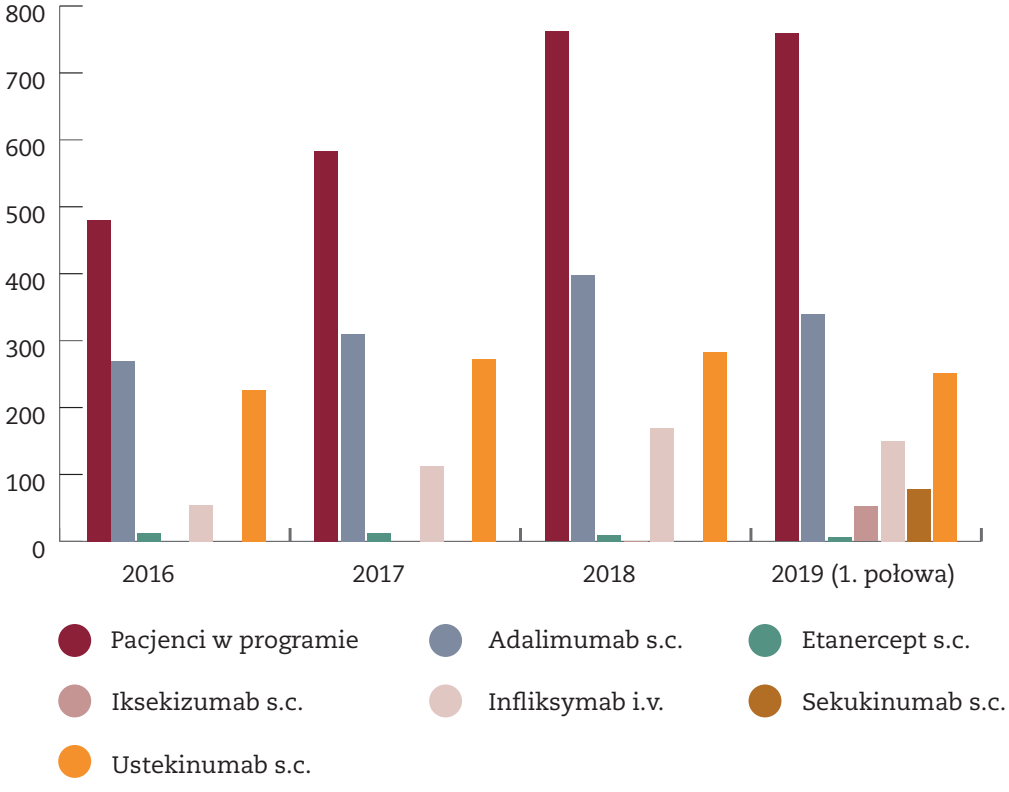
Wykres 19. Liczba pacjentów w programie lekowym B.33 w latach 2016-2019



Wykres 20. Liczba pacjentów w programie lekowym B.35 w latach 2016-2019

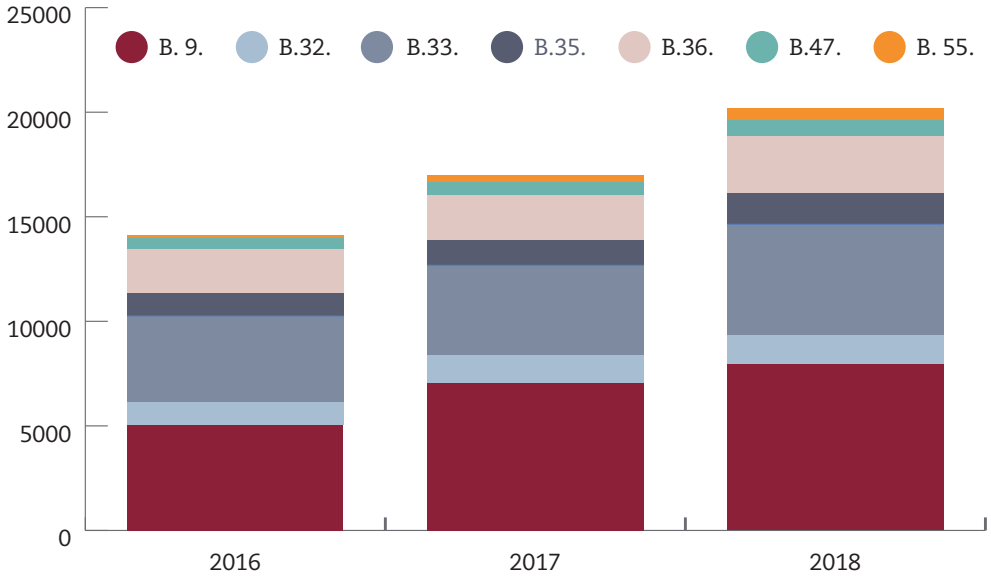


Wykres 21. Liczba pacjentów w programie lekowym B.36 w latach 2016-2019

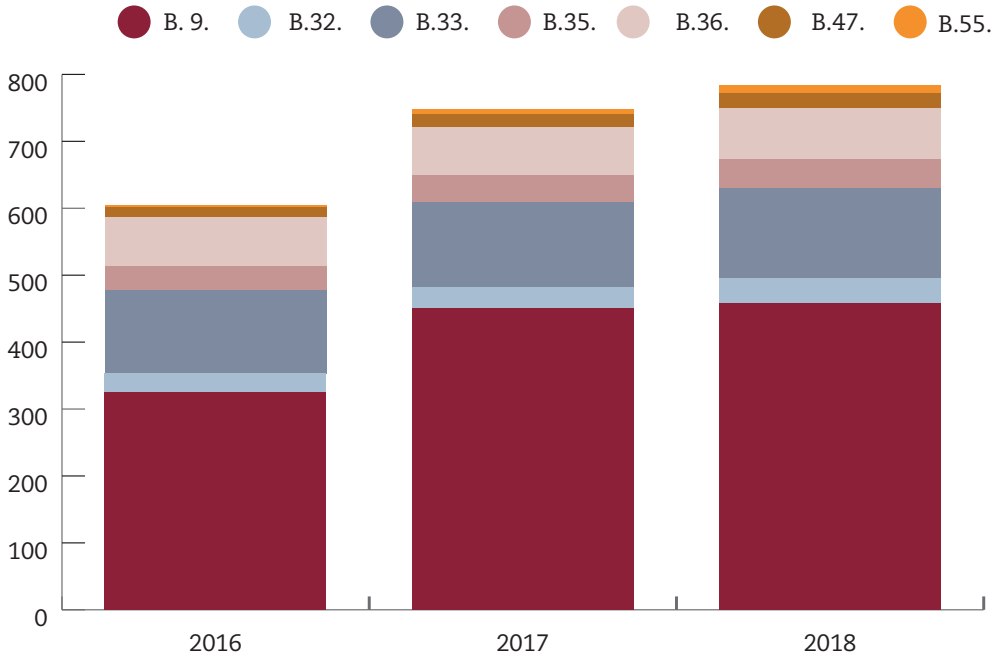


Wykres 22. Liczba pacjentów w programie lekowym B.47 w latach 2016-2019

jednak biorąc pod uwagę bardzo niskie wartości bazowe i liczbę leczonych chorych, nadal jest niewielki i nie zbliża nas do poziomu dostępności do leczenia w innych krajach europejskich (wykresy 23-24).



Wykres 23. Łączna liczba pacjentów w programach lekowych B.9, B.21, B.33, B.35, B.36, B.47 oraz B.55 w latach 2016-2018



Wykres 24. Łączna wartość kontraktów na leki (w mln zł) w programach lekowych B.9, B.21, B.33, B.35, B.36, B.47 oraz B.55 w latach 2016-2018

Finansowanie leczenia biologicznego w Polsce

Przyczyn niskiej dostępności pacjentów do leczenia należy szukać w bardzo restrykcyjnych opisach programów lekowych, dotyczących zarówno kryteriów kwalifikacji, jak również czasu leczenia oraz w przyjętym przez NFZ modelu realizacji i finansowania tego rodzaju świadczeń.

Aby u danego pacjenta można było zastosować lek objęty refundacją w ramach programu lekowego, musi on spełnić restrykcyjne kryteria włączenia, które bardzo często w sposób znaczący odbiegają od rekomendacji polskich i europejskich towarzystw naukowych. Ponadto, nadal jesteśmy jedynym krajem w Europie, w którym skuteczne leczenie biologiczne jest przerywane w zależności od zapisów poszczególnych programów lekowych po 6, 12, 18 lub 24 miesiącach leczenia i wznawiane dopiero po nawrocie choroby. Administracyjne ograniczenia wprowadzone przed laty przez płatnika publicznego miały chronić budżet refundacyjny przed wzrostem wydatków. Przerywanie skutecznego leczenia ze względów niemedycznych jest nie tylko nieetyczne, ale również może paradoksalnie skutkować większymi kosztami dla płatnika publicznego, ponieważ w głównej mierze dotyczy ono najtańszych leków biologicznych, których efektywność po nawrocie choroby i ponownym ich włączeniu może być mniejsza i prowadzić w wielu przypadkach do zmiany terapii na lek o dużo większym wpływie na budżet.

Dodatkowo, wycena świadczeń opieki zdrowotnej realizowanych w programach lekowych, a w szczególności wycena przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, biorąc pod uwagę liczne obowiązki świadczeniodawcy nie pokrywa kosztów prowadzenia chorego. Lepszy wynik finansowy szpitala w przypadku stosowania niektórych leków jest wyłącznie pochodną drogi oraz częstotliwości ich podawania. Dla przykładu podanie dożylnie infliksymabu uzasadnia rozliczenie z płatnikiem, raz na 8 tygodni, wyżej wycenionej procedury – hospitalizacji w trybie jednodniowym.

Podobnie sytuacja wygląda w przypadku ryczałtów diagnostycznych, w ramach których finansowane są koszty badań laboratoryjnych, obrazowych oraz konsultacji specjalistycznych, wymaganych podczas kwalifikacji oraz monitorowania pacjenta w programie lekowym. Niedoszacowanie ryczałtu sprawia, że każdorazowe włączenie i monitorowanie pacjenta w programie lekowym oznacza stratę dla szpitala mogącą sięgać rocznie kilkudziesięciu, a nawet kilkuset tysięcy złotych, w zależności od programu i liczby leczonych pacjentów.

Kolejną kwestią mającą ogromny wpływ na liczbę leczonych chorych jest dostępność personelu medycznego. Aktualnie, skoro realizacja programów lekowych nie przynosi podmiotom leczniczym korzyści finansowych potrzebnych do dodatkowego wynagradzania pracy lekarzy i pozostałego personelu, brak jest motywacji do włączania nowych pacjentów. Obecnie wynagrodzenie lekarza w szpitalu nie zależy od liczby chorych prowadzonych przez niego w programach lekowych. Jedynie część dyrektorów placówek przyznaje pracownikom z tego tytułu dodatkowe wynagrodzenie.

Trudną sytuację polskich pacjentów leczonych w ramach programów lekowych miał zmienić tzw. współczynnik korygujący. W III kwartale 2018 r., tj. w momencie objęcia refundacją kolejnych leków biologicznych biorównoważnych, w tym pierwszego takiego leku w onkologii, płatnik publiczny wprowadził na szeroką skalę współczynnik korygujący do rozliczania świadczeń w programach lekowych. Podniesiona wycena świadczenia miała stanowić zachętę dla szpitali do stosowania najbardziej efektywnych kosztowo terapii, co z kolei, poprzez optymalne wykorzystanie wysokości kontraktu, powinno prowadzić do poprawy dostępności pacjentów do leczenia.

Współczynnik korygujący może zostać zastosowany do podniesienia wartości produktu rozliczeniowego z katalogu ryczałtów lub świadczenia z katalogu świadczeń wyłącznie w przypadku, gdy w trakcie terapii określonego świadczeniobiorcy w danym okresie, koszt każdej wskazanej zarządzeniem i rozliczonej jednostki substancji czynnej jest nie większy niż koszt określony przez płatnika w katalogu współczynników korygujących.[31]

Aby współczynnik ten pełnił zakładaną rolę, świadczeniodawca powinien posiadać odpowiednio wysoki kontrakt na świadczenia opieki zdrowotnej lub gwarancję wypłaty tzw. nadwykonań. Tymczasem świadczeniodawcy realizujący programy lekowe borykają się z permanentnym niedoszacowaniem wysokości środków na świadczenia. Plan finansowy NFZ na rok następny nie uwzględnia bowiem pełnego wykonania kontraktu z roku poprzedniego, kolejek

oczekujących na leczenie oraz możliwości zastosowania współczynnika korygującego. Rozliczanie podniesionej wyceny świadczeń przez szpitale przy niedoszacowanej wysokości kontraktu w większości przypadków skutkować może jedynie szybszym zużyciem środków finansowych przeznaczonych na prowadzenie programów lekowych, co w konsekwencji może doprowadzić nawet do pogorszenia dostępności pacjentów do leczenia.

Jak pokazuje praktyka, współczynnik korygujący wydaje się być obecnie jedynie narzędziem stymulującym producentów do sukcesywnego, stałego obniżania cen leków do wartości umożliwiającej zastosowanie współczynnika przez szpitale. To z kolei generuje kolejne oszczędności w programach lekowych, które bez adekwatnej wysokości kontraktu na świadczenia opieki zdrowotnej oraz braku motywacji finansowej personelu medycznego do prowadzenia coraz większej liczby pacjentów, nie wpłyną na poprawę dostępności do leczenia biologicznego.

Ponadto, Narodowy Fundusz Zdrowia od 2019 r. w części programów lekowych rozpoczął obniżanie wartości umów na ich realizację po każdorazowym niewykonaniu przez świadczeniodawcę kontraktu w trakcie kwartału, które jest wynikiem oszczędności wygenerowanych dzięki niższym kosztom leków. W ten sposób płatnik publiczny nie daje ośrodkom leczącym realnych szans na podjęcie jakichkolwiek kroków zwiększających dostępność pacjentów do leczenia.

Upowszechnianiu dostępu do leczenia biologicznego mogłoby służyć złagodzenie zasad kwalifikacji do programów lekowych i zmiana mechanizmów ich finansowania, w tym finansowego motywowania personelu medycznego, a także nie omawiana w niniejszym rozdziale zmiana kategorii dostępności refundacyjnej z lecznictwa szpitalnego na refundację apteczną.

Piśmiennictwo

1. Aitken M, et al. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment. IQVIA Institute, september 2018.
2. European Medicines Agency: Information guide for healthcare professionals Biosimilars in the EU Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
3. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, et al. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. BioMed Research International, vol. 2018, Article ID 9597362, 9 pages, 2018. doi: 10.1155/2018/9597362.
4. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
5. Aitken M, Kluszczyński T, Bury O. Potencjał leków biopodobnych dla systemów ochrony zdrowia. Raport Quintiles IMS Institute, listopad 2016.
6. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of Infliximab and Etanercept Biosimilars on Biological Disease -Modifying Antirheumatic Drugs Utilisation and NHS Budget in the UK. BioDrugs 2017; 31:533–544.
7. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. PLoS ONE 2017; 12(12): e0190147.
8. NHS. Dostęp on-line: https://www.england.nhs.uk/
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2011. 122.696).
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dania 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwiecień 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
15. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2013 r.
16. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2014 r.
17. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2015 r.
18. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty

refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2016 r.
19. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2017 r.
20. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do grudnia 2018 r.
21. Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN od stycznia do marca 2019 r. oraz informacja o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do czerwca 2019 r.
22. Atsumi T, Tanaka, Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. Ann. Rheum. Dis. 2017, 76: 1348–1356.
23. Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. Ann. Rheum. Dis. 2012, 71: 541–548.
24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris G J, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N. Engl. J. Med. 2010, 362: 1383–1395.
25. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet 2018, 390: 2779–2789.
26. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008, 371: 660–667.
27. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008, 372: 375–382.
28. Kavanaugh A, Keystone E, Greenberg J D, Reed GW, Griffith JM, Friedman AW, et al. Benefit of biologics initiation in moderate versus severe rheumatoid arthritis: evidence from a United States registry. Rheumatology 2017, 56: 1095–1101.
29. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017, 45: 3–13.
30. Moura CS, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Lacaille D, Wang Y, Boire G, et al. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. Arthritis Res. Ther. 2015, 17:197.
31. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późn.zm.).
32. NFZ. Informator o zawartych umowach.
33. Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
34. Uchwała nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
35. Uchwała nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
36. Uchwała nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
37. Obarska I, Stajszczyk M. Raport: Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych. HealthCare System Navigator, Warszawa 2019.
38. Pentek M, Lakatos PL, Oorsprong T, Gulacsi L, Pavlova M, Groot W, et al. Access to biologicals in Crohn's disease in ten European countries. World J. Gastroenterol. 2017, 23: 6294–6305.
39. Rencz F, Pentek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Sliwczynski A, et al. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. World J. Gastroenterol. 2015, 21: 1728–1737.
40. Bergstra SA, Branco JC, Vega-Morales D, Salomon-Escoto K, Govind N, Allaart CF, et al., Inequity in Access to bDMARD Care and How It Influences Disease Outcomes Across Countries Worldwide: Results from the METEOR-registry, „Annals of the Rheumatic Diseases", t. 77 (2018), nr 2,ss. 1413–1420.
41. van de Kerkhof PC, et al. The Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey, „Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology", t. 29 (2015), nr 10, 2002–2010.

Rozdział 2.

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastępowania w praktyce klinicznej leków biologicznych przez leki biologiczne równoważne

Marcin Czech, Dominika Krupa

Wstęp

W ostatnim czasie coraz więcej leków biologicznych traci ochronę patentową, a co za tym idzie, wyłączność rynkową dla danej substancji czynnej. Leki biologiczne równoważne, inaczej bionastępcze, zwane również biosymilarami rozszerzają opcje terapeutyczne pacjentów i lekarzy, a ze względu na niższy koszt wobec swoich oryginalnych odpowiedników, stanowią atrakcyjne rozwiązanie dla decydentów i płatników chcących rozszerzyć dostęp do nowoczesnych terapii. Niemniej ze względu na złożoność zarówno samych produktów, procesu ich produkcji jak też mechanizmu ich działania, zamienialność leków biologicznych stanowi temat dyskusji w środowisku medycznym od wielu lat[1]. Wraz z pojawianiem się na rynku coraz większej liczby leków biopodobnych temat skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zamiany produktów biologicznych na poziomie populacyjnym oraz u konkretnych pacjentów pozostaje aktualny. Celem niniejszego przeglądu jest analiza dostępnych dowodów naukowych dotyczących doświadczeń klinicznych w zastępowaniu leków biologicznych referencyjnych przez biologiczne równoważne.

Dominika Krupa

Magister ekonomii UW, alumn projektu Liderzy Ochrony Zdrowia Fundacji im. Lesława Pagi. Specjalizuje się w ekonomice zdrowia, analizach rynku farmaceutycznego, organizacji ochrony zdrowia.

Marcin Czech

Prof. nadzw. Instytutu Matki i Dziecka i Politechniki Warszawskiej, dr hab. n. ekon., dr n. med. Specjalista epidemiologii i zdrowia publicznego. Prezes-elekt Pol. Tow. Farmakoekonomicznego.

Metody

Przegląd systematyczny został przeprowadzony w dniach 15-18 sierpnia 2019 w referencyjnych bazach artykułów naukowych – Embase, Medline, Cochrane.

We wszystkich bazach przyjęto analogiczną strukturę poszukiwania. Kluczowymi kryteriami były produkty biopodobne, bionastępcze – biosimilary oraz substytucja lekowa. Interesującą populacją byli pacjenci otrzymujący leczenie nowoczesnymi terapiami biologicznymi, którzy byli poddani zmianie terapii na produkt zawierający substancję bioekwiwalentną, zarówno w ramach pierwszej, jak i wielokrotnej zmiany. Wykluczone były badania opisujące terapię wyłącznie jednym produktem.

W kryterium wyników szczególnie istotne były informacje na temat wielkości populacji, porównywanej substancji referencyjnej oraz biopodobnej i wielkość populacji leczonej lekiem bionastępczym. Dodatkowymi punktami końcowymi poddawanymi analizie był odsetek pacjentów pozostających w procesie leczenia (ang. *persistence*) po zadanym okresie obserwacji, a także wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeń-

stwa stosowania produktów biopodobnych wobec referencyjnych produktów oryginalnych.

Do przeglądu włączono jedynie publikacje opisujące wyniki pierwotnych badań obserwacyjnych oraz randomizowanych badań klinicznych, a także kontynuacji randomizowanych badań w schemacie otwartym (z ang. *open label extension study*). Wykluczone zostały publikacje opisujące wyniki ankiet wśród pacjentów lub personelu medycznego, opinie klinicystów na temat leczenia biologicznego, badania oparte o modelowanie farmakoekonomiczne, przeglądy systematyczne i metaanalizy, analizy porównawcze regulacji w różnych krajach oraz zalecenia towarzystw naukowych.

Wyniki

W procesie przeszukiwania baz zidentyfikowano 724 publikacje. Dodatkowo jedna publikacja została zidentyfikowana w procesie analizy zgromadzonego materiału. Po usunięciu duplikatów oraz selekcji na podstawie abstraktów i tytułów do analizy pełnych tekstów włączono 131 publikacji. Finalnie w przeglądzie uwzględniono 56 tytułów. Szczegółowe kroki prezentuje diagram PRISMA (*wykres 1*).

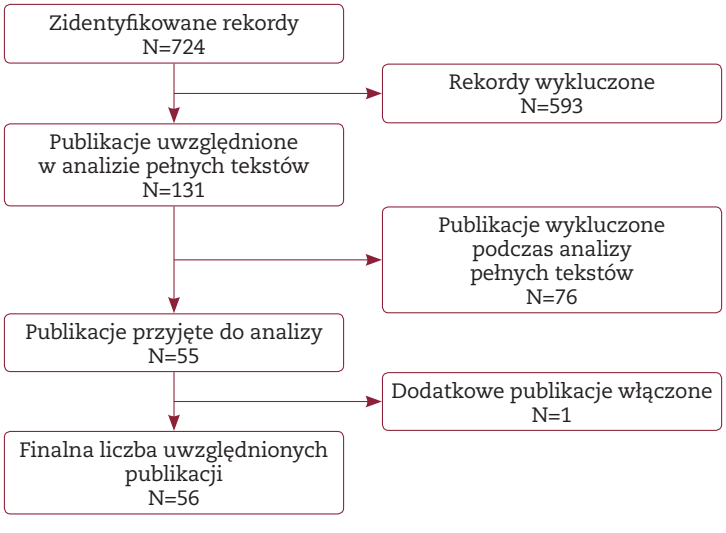
Wśród publikacji włączonych do przeglądu najliczniejszą grupę stanowiły prospektywne badania obserwacyjne (33 publikacje). Ponadto zidentyfikowano 10 randomizowanych badań klinicznych oraz 7 badań wydłużających okres obserwacji pacjentów włączonych do badań klinicznych. Pięć publikacji opisywało retrospektywne badania obserwacyjne. Jedno badanie stanowiło retrospektywną analizę danych z duńskiego rejestru pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne.

Najstarsza zidentyfikowana publikacja pochodziła z 2015 roku. Większość analizowanych badań została opublikowana po 2017 roku (68 proc.).

Najczęściej analizowaną molekułą w analizowanych badaniach był infliksymab. Publikacje na temat doświadczeń z zamiany tej substancji na produkt biopodobny stanowiły 68 proc. wszystkich zidentyfikowanych artykułów. Kolejnym pod względem popularności był etanercept analizowany w 13 proc. badań. Pozostałe publikacje dotyczyły adalimumabu, erytropoetyny, rytuksymabu oraz filgrastimu.

Obszary terapeutyczne w których prowadzono badania dotyczyły chorób reumatycznych, nieswoistego zapalenia jelit, przewlekłej niewydolności nerek[2–4], oraz neutropenii spowodowanej chemioterapią w chorobach nowotworowych (5).

Adalimumab był badany w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS), odpowiednio[6–8, 9]. Publikacje na temat etanerceptu opisywały badania pacjentów cierpiących na choroby reumatyczne[10–16]. Rytuksymab był przedmiotem badań wyłącznie u pacjentów



Wykres. 1. Diagram PRISMA

z RZS[17-19]. Infliksymab był badany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach[20]: RZS, ŁZS, łuszczyca, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Sumarycznie, zidentyfikowane badania dotyczyły 7447 pacjentów poddanych zamianie terapii biologicznej w różnych wskazaniach. Ponad połowa tej grupy (51 proc.) była leczona infliksymabem, 35 proc. etanerceptem, 7 proc. adalimumabem i 7 proc. pozostałymi molekułami. Średnia liczba pacjentów poddanych zmianie terapii w badaniu wyniosła 153 osoby. Na tym tle wyróżnia się badanie opisane przez Glintborg i współautorów[15], w którym analizowano dane z duńskiego rejestru DANBIO dotyczące 1621 pacjentów poddanych zamianie terapii z oryginalnego etanerceptu na produkt biopodobny.

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

Zamiana terapii z leczenia produktem referencyjnym na produkt biopodobny nie była związana z utratą skuteczności i bezpieczeństwa terapii w porównaniu do monoterapii we wszystkich zidentyfikowanych badaniach. Poniżej zostały omówione wyniki większych badań.

Według Jorgensen i współautorów[21], w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu NOR-SWITCH, porównującym zamianę terapii z oryginalnego infliksymabu na produkt biopodobny CT-P13 z monoterapią produktem oryginalnym, wykazano równoważność obu strategii w zakresie zaostrzeń choroby oraz częstości zdarzeń niepożądanych. W badaniu 482 pacjentów z różnymi wskazaniami (155 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, 93 z wrzodziejącym zapaleniem jelit, 91 z ZZSK, 77 z RZS, 30 z ŁZS i 35 z łuszczycą plackowatą) było randomizowanych pomiędzy ramieniem kontrolnym (monoterapią) oraz ramieniem ze zmianą terapii na produkt biopodobny. Poważne działania niepożądane wystąpiły w 24 przypadkach w ramieniu kontrolnym i w 21 w grupie po zmianie leku. Zaostrzenie choroby zaobserwowano u 53 pacjentów przyjmujących oryginalny produkt i u 61 pacjentów w grupie po zmianie terapii. Różnice w obu przypadkach nie osiągały statystycznej znamienności. Wyniki potwierdzono również w badaniu przedłużającym oryginalną 52-tygodniową obserwację o dodatkowe 26 tygodni[22]. Podobne wnioski uzyskano również w przedłużeniu badania PLANETRA opisanego przez Yoo i współautorów[23] badającego wpływ zmiany na biopodobny infliksymab u pacjentów z RZS, oraz w analogicznym badaniu PLANETAS skupiającym się na pacjentach z ZZSK[24].

W badaniu opisanym przez Glintborg[15] analizowano skutki wprowadzenia w 2016 roku w Danii polityki obowiązkowej zamiany terapii na produkt biopodobny. W tym celu przeanalizowano dane z rejestru obejmującego ponad 95 proc. duńskiej populacji leczonej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby reumatycznej (bDMARDs, ang. biologic disease modifying antirheumatic drugs). Zidentyfikowano 2061 pacjentów leczonych etanerceptem, z których 79 proc. dokonała zmiany terapii na produkt biopodobny. Po trzech miesiącach nie zaobserwowano negatywnego wpływu zmiany terapii na aktywność choroby. Spośród pacjentów, którzy dokonali zmiany, jedynie 7 proc. (120 osób) wróciło do terapii oryginalnym produktem, głównie z powodu wystąpienia działania niepożądanego lub zaostrzenia choroby, jednak wyniki kliniczne w tej grupie nie odbiegały od wyników osób, które nie zdecydowały się na powrót do pierwotnej terapii.

Długość terapii (ang. *Persistence*)

Dwanaście badań obserwacyjnych jako dodatkowy punkt końcowy analizowało długość pozostawania pacjentów na terapii biologicznej, w tym 11 dotyczyło infliksymabu, a jedno etanerceptu[10]. W badaniu dotyczącym etanerceptu 90 proc. pacjentów pozostawało na terapii po sześciu miesiącach od zmiany. W przypadku badań dotyczących infliksymabu autorzy podawali różny czas obserwacji w różnych wskazaniach. W tabeli przedstawiono procent pacjentów pozostających na terapii produktem biopodobnym po zmianie z referencyjnego infliksymabu w podziale na konkretne wskazania.

Tabela 1. Długość pozostawania pacjentów na terapii po zmianie z referencyjnego infliksymabu na produkt biopodobny

Ref.	Pierwszy autor	Rok publikacji	Rodzaj badania obserwacyjnego	Okres obserwacji [miesiące]	Procent pacjentów pozostających na terapii po zmianie	Liczba pacjentów	Wskazanie
(25)	Tweehuysen	2018	Prospektywne	6	76%	192	RZS, ŁZS, ZZSK
(26)	Buer	2017	Prospektywne	6	97%	143	Nieswoiste zapalenie jelit
(27)	Scherlinger	2018	Prospektywne	8	72%	89	RZS, ŁZS, ZZSK
(28)	Arguëlles--Arias	2018	Prospektywne	12	63%	98	Nieswoiste zapalenie jelit
(29)	Smits	2017	Prospektywne	12	82%	83	Nieswoiste zapalenie jelit
(30)	Plevris	2019	Prospektywne	12	84,5%	110	Nieswoiste zapalenie jelit
(31)	Evripidis	2019	Prospektywne	18	89%	45	ZZSK
(32)	Høivik	2018	Prospektywne	18	91%	143	Nieswoiste zapalenie jelit
(33)	Guiotto	2019	Prospektywne	24	26%	53	Nieswoiste zapalenie jelit
(34)	Layegh	2019	Retrospektywne	24	87%	45	RZS, ŁZS
(35)	Yazici	2018	Retrospektywne	36	18%	92	RZS

Podczas porównania długości pozostawania na terapii Scherlinger i współautorzy[27] zaobserwowali, że pacjenci po zmianie terapii byli leczeni krócej, zarówno w porównaniu do kontrolnej kohorty pacjentów na monoterapii produktem biopodobnym, jak i retrospektywnej grupy leczonej produktem oryginalnym. Jednak po wykluczeniu tych pacjentów, u których nie stwierdzono klinicznych przyczyn do przerwania terapii po zmianie, różnica w czasie pozostawania na leczeniu pomiędzy grupami zanikła. Autorzy wskazują na efekt nocebo, czyli subiektywne odczuwanie przez pacjenta działań niepożądanych lub utraty efektywności leczenia, jako przyczynę przerwania terapii przez pacjentów po zmianie na lek biopodobny.

Dyskusja

Badania nad zamienialnością produktów biologicznych są wciąż we wczesnym stadium. W miarę wygasania ochrony patentowej kolejnych leków, zasób literatury naukowej na ten temat będzie się powiększał, zarówno w zakresie ściśle kontrolowanych badań klinicznych, jak i badań nierandomizowanych opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną.

Istotnym problemem w przypadku leków biopodobnych jest klinicznie nieuzasadnione, negatywne postrzeganie efektów leczenia przez pacjentów, nazwane w literaturze efektem nocebo. Badania obserwacyjne[25,27,36] porównujące długość terapii u pacjentów, u których dokonano zmiany terapii na lek biorównoważny z pacjentami pozostającymi przy terapii produktem refe-

rencyjnym wykazały, że pacjenci po zmianie terapii pozostają na niej krócej, pomimo braku istotnych klinicznych różnic w efektywności terapii. Tweehuysen[25] podaje, że istotnym elementem w minimalizacji wpływu efektu nocebo jest odpowiednia edukacja, zarówno pacjenta jak i personelu medycznego, w zakresie umiejętności miękkich w adresowaniu obaw pacjentów oraz korzyści płynących ze stosowania leków biorównoważnych, w tym szczególnie o równoważności produktów w zakresie zarówno bezpieczeństwa stosowania, jak i skuteczności terapii.

Większość analizowanych badań dotyczyła jednokrotnej zamiany leku w ramach pojedynczej molekuły.

Podsumowanie

Wyniki bieżącego przeglądu wskazują, że zamiana leczenia biologicznymi lekami referencyjnymi na leczenie biorównoważne charakteryzuje się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa jak leczenie produktami oryginalnymi. Zamiana leczenia z produktów oryginalnych na produkty biopodobne pozwala na uzyskanie podobnych korzyści terapeutycznych jak w przypadku stosowania wyłącznie produktów oryginalnych, przy częstokroć znacząco niższym koszcie.

Piśmiennictwo

1. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19(3): 411–9.
2. Minutolo R, Bolasco P, Chiodini P, Sposini S, Borzumati M, Abaterusso C, i in. Effectiveness of Switch to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Biosimilars versus Maintenance of ESA Originators in the Real-Life Setting: Matched-Control Study in Hemodialysis Patients. Clin Drug Investig. 2017;37(10): 965–73.
3. Harzallah A, Zouaghi K, Dridi A, Boubaker K, Beji S, Ayari M, i in. Therapeutic efficacy of a biosimilar epoetin alfa in hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2015;26(1): 78.
4. Thadhani R, Guilatco R, Hymes J, Maddux FW, Ahuja A. Switching from epoetin alfa (Epogen®) to epoetin alfa-epbx (RetacritTM) using a specified dosing algorithm: A randomized, non-inferiority study in adults on hemodialysis. Am J Nephrol. 2018;48(3): 214–24.
5. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: A phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppres. Ann Oncol. 2018;29(1): 244–9.
6. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, i in. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two–Week Phase III Randomized Study Results. Arthritis Rheumatol. 2018;70(6): 832–40.
7. Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, Lee EC, Peter N, Sonderegger I, i in. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: Results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. Ann Rheum Dis. 2018;77(6): 914–21.
8. Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, Müller GA, Matsumoto A, Kivitz A, i in. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2019;21(1): 1–10.
9. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, i in. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol. 2018;179(3): 623–31.
10. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, Vriezekolk JE, Teerenstra S, van den Hoogen FHJ, i in. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2018;70(9): 1408–18.
11. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, i in. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2017;176(4): 928–38.
12. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, Buch MH, Kucharz EJ, Allanore Y, i in. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blin. Arthritis Res Ther. 2019;21(1): 2–9.
13. Park MC, Matsuno H, Kim J, Park SH, Lee SH, Park YB, i in. Long-term efficacy, safety and immunogenicity in patients with rheumatoid arthritis continuing on an etanercept biosimilar (LBEC0101) or switching from reference etanercept to LBEC0101: An open-label extension of a phase III multicentre, randomised, doubl. Arthritis Res Ther. 2019;21(1): 1–11.
14. Pescitelli L, Lazzeri L, Di Cesare A, Tripo L, Ricceri F, Prignano F. Clinical experience with the etanercept biosimilar SB4 in psoriatic patients. Int J Clin Pharm. 2019;41(1): 9–12.
15. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, i in. To switch or not to switch: Results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2019;78(2): 192–200.
16. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Stasiuk B, i in. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. 2017;1986–91.

17. Tony HP, Krüger K, Cohen SB, Schulze-Koops H, Kivitz AJ, Jeka S, i in. Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2019;71(1): 88–94.
18. Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, Medina-Rodriguez FG, i in. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. BioDrugs. 2017;31(4): 369–77.
19. Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A, El-Khouri EC, Irazoque-Palazuelos F, Cons Molina FF, i in. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. Rheumatology. 2019;
20. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego Remicade (INN infliximab). 2009. s. 1–156.
21. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, i in. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2017;389(10086): 2304–16.
22. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, i in. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. J Intern Med. 2019;653–69.
23. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, i in. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. Ann Rheum Dis. 2017;76(2): 355- 363.
24. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, i in. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. Ann Rheum Dis. 2017;76(2): 346–54.
25. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, i in. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. Arthritis Rheumatol. 2018;70(1): 60–8.
26. Buer LCT, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høivik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study. J Crohns Colitis. 2017;11(3): 297–304.
27. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnetche T, Truchetet ME, Bannwarth B, i in. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. Jt Bone Spine. 2018;85(5): 561–7.
28. Arguëlles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, i in. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(11): 1290–5.
29. Smits LJT, Grelack A, Derikx LAAP, de Jong DJ, van Esch AAJ, Boshuizen RS, i in. Long-Term Clinical Outcomes After Switching from Remicade®to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci. 2017;62(11):3117–22.
30. Plevris N, Jones GR, Jenkinson PW, Lyons M, Chuah CS, Merchant LM, i in. Implementation of CT-P13 via a Managed Switch Programme in Crohn's Disease: 12-Month Real-World Outcomes. Dig Dis Sci. 2019;64(6):1660–7.
31. Evripidis K, Eleftherios P, Paraskevi V V., Alexandros DA. Maintained Clinical Remission in Ankylosing Spondylitis Patients Switched from Reference Infliximab to Its Biosimilar: An 18-Month Comparative Open-Label Study. J Clin Med. 2019;8(7):956.
32. Høivik ML, Buer LCT, Cvancarova M, Warren DJ, Bolstad N, Moum BA, i in. Switching from originator to biosimilar infliximab–real world data of a prospective 18 months follow-up of a single--centre IBD population. Scand J Gastroenterol. 2018;53(6):692–9.
33. Guiotto C, Italia A, Lavagna A, Rigazio C, Cosimato M, Ercole E, i in. Switching from infliximab originator to a first biosimilar is safe and effective. Results of a case-control study with drug levels and antibodies evaluation. Dig Liver Dis. 2019;51(8):1117–22.
34. Layegh Z, Ruwaard J, Hebing RCF, l' Ami MJ, van der Weele W, Nurmohamed MT, i in. Efficacious transition from reference infliximab to biosimilar infliximab in clinical practice. Int J Rheum Dis. 2019;22(5):869–73.
35. Yazici Y, Xie L, Ogbomo A, Ellis LA, Goyal K, Teeple A, i in. Analysis of real-world treatment patterns in a matched rheumatology population that continued innovator infliximab therapy or switched to biosimilar infliximab. Biol Targets Ther. październik 2018;Volume 12(10-A SUPPL.):127–34.
36. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens & L, Houwen & C, Van Der Kuy PHM, i in. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74:655–61.

Rozdział 3.

Praktyka i zakres wprowadzania biologicznych leków równoważnych do wybranych obszarów terapeutycznych w Polsce, w odniesieniu do międzynarodowej praktyki i zaleceń towarzystw naukowych

3.1. Biologiczne leki równoważne w obszarze reumatologii w Polsce

Marcin Stajszczyk

Choroby zapalne stawów i układowe choroby tkanki łącznej stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Zbyt późno i nieodpowiednio leczone prowadzą do upośledzenia sprawności i kalectwa oraz wykluczenia życiowego, w tym zawodowego. Należą do nich m.in. reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, z ang. *Rheumatoid Arthritis*, RA), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS, z ang. *Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, z ang. *Ankylosing Spondylitis*, AS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, z ang. *Psoriatic Arthritis*, PA), nieradiograficzna postać spondyloatropatii zapalnej (z ang. *non-radiographic Spondylo Arthritis*, nrSpA), a także układowe zapalenia naczyń, jak zapalenie naczyń z ziarniniakowatością (z ang. *Granulomatosis with Polyangiitis*, GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (z ang. *Microscopic Polyangiitis*, MPA). [1-5]

Marcin Stajszczyk

Dr n. med., kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu, przewodniczący Komisji ds. Programów Lekowych i Polityki Zdrowotnej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, członek grupy roboczej konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii, członek Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Postęp w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych, jakiego jesteśmy świadkami w ostatnim okresie, wynika zarówno z poprawy skuteczności leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD), jak i z dostępności do coraz większej liczby innowacyjnych terapii.[6]

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (ang. *European League Against Rheumatism*, EULAR) u pacjentów z RZS pierwszą linię terapii stanowią metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna i leki antymalaryczne. U pacjentów, u których nie uzyskano remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą terapii klasycznych, kolejną linię leczenia stanowią leki biologiczne (ang. *biologic DMARD*, bDMARD) lub syntetyczne leki celowane (ang. *targeted synthetic DMARD*, tsDMARD). Spośród leków biologicznych do leczenia RZS zarejestrowane są inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, golimumab), blokery interleukiny 6 (tocilizumab, sarilumab) oraz przeciwciało anty-CD20 (rytuksymab). Leki te podawane są dożylnie lub podskórnie. W ostatnich latach do leczenia RZS zarejestrowane zostały również dwa leki z nowej grupy celowanych leków syntetycznych, należące do inhibitorów kinaz janusowych (baricytynib i tofacytynib), które z uwagi na budowę chemiczną podawane są doustnie.[6]

Tabela 1. Dostępność leków biologicznych w poszczególnych wskazaniach klinicznych u pacjentów z chorobami reumatycznymi w Polsce (stan na 1 września 2019 r.)

	ADA	CZP	ETA	GOL	INF	TCZ	RTX	SEK	IXE
RZS	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	ND	ND
MIZS	tak	ND	tak	nie	ND	tak	ND	ND	ND
ŁZS	tak	tak	tak	tak	tak	ND	ND	tak	nie
ZZSK	tak	tak	tak	tak	tak	ND	ND	tak	nie
nrSpA	nie	tak	nie	nie	ND	ND	ND	ND	ND
GPA/MPA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	tak	ND	ND

ND – nie dotyczy; substancja czynna nie jest zarejestrowana do leczenia danego wskazania

Pierwszą linię terapii u pacjentów z MIZS stanowią leki z grupy DMARD oraz immunosupresyjne, jak cyklosporyna A i azatiopryna, a w postaci układowej także glikokortykosteroidy (GKS). W przypadku ich nieskuteczności kolejne linie obejmują leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF-alfa oraz tocilizumab lub lek blokujący aktywność interleukiny 1 (anakinra), który jest zalecany w postaci systemowej.[7]

Zgodnie z rekomendacjami międzynarodowej grupy ASAS (ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) oraz EULAR lekami pierwszej linii w ZZSK są niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W przypadku ich nieskuteczności lub nietolerancji kolejną linię leczenia stanowią leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF-alfa lub inhibitorów interleukiny 17 (sekukinumab).[3] Rekomendacje dotyczące leczenia postaci osiowej ŁZS odpowiadają w pełni zaleceniom EULAR/ASAS dotyczącym terapii ZZSK. W przypadku postaci obwodowej ŁZS, zgodnie z rekomendacjami EULAR i GRAPPA (ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*), u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów leczenie rozpoczyna się od zastosowania klasycznych leków syntetycznych. Ich nieskuteczność jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF-alfa lub IL-17 lub leku z grupy tsDMARD, czyli tofacytynibu lub inhibitora fosfodiesterazy 4 (PDE4) czyli apremilastu.[4]

Leczenie ciężkich postaci GPA i MPA opiera się na stosowaniu GKS oraz cyklofosfamidu celem indukcji remisji, a w fazie podtrzymującej azatiopryny, mykofenolatu mofetilu lub metotreksatu. U pacjentów, którzy nie tolerują cyklofosfamidu lub mają do niego przeciwwskazania lub nie jest u nich wskazany oraz u pacjentów z postacią nawrotową choroby rekomendowany jest lek biologiczny – rytuksymab.[5]

Aktualnie w Polsce nie wszystkie spośród zarejestrowanych leków biologicznych w poszczególnych wskazaniach klinicznych są dostępne dla pacjentów (*tab. 1*).[8]

Dostępność pacjentów z chorobami reumatycznymi do leczenia biologicznego w Polsce

Leczenie biologiczne znacznie poprawiło rokowanie u pacjentów z chorobami zapalnymi na świecie. Jednak wysoki koszt leków ograniczał ich dostęp dla pacjentów, szczególnie w krajach o niższym dochodzie narodowym i krótkowzrocznej polityce oszczędności. W Polsce większość wysokokosztowych terapii jest dostępna dla chorych w lecznictwie szpitalnym w ramach programów lekowych.[8]

Pacjenci z chorobami reumatycznymi mają dostęp do leczenia biologicznego w następujących programach lekowych:

- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08),
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3),
- leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45),

- leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8),
- leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M 31.3, M 31.8).

Programy lekowe stanowią opis kryteriów kwalifikacji i oceny skuteczności terapii, którymi należy kierować się, jeśli koszt leczenia ma być pokryty przez płatnika publicznego. W wielu przypadkach kryteria włączenia są zawężone w stosunku do rekomendacji towarzystw naukowych i charakterystyk produktów leczniczych, przez co leki w programach lekowych są dostępne dla ograniczonej liczby pacjentów. Pacjent leczony w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie, ale wydawany jest on w szpitalu, który ma zawartą umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia na ten rodzaj świadczenia. Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce nie zmienia się istotnie od wielu lat[9] i pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie (*tab. 2*).[10]

W Europie, USA i Japonii biologiczne leki równoważne (leki biopodobne) dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu zostały wprowadzone do obrotu w różnym czasie i w różnym stopniu są dostępne m.in. dla pacjentów z chorobami reumatycznymi.[11-14]

Leki biologiczne równoważne są dopuszczane do stosowania w całym zakresie wskazań leku referencyjnego, mimo iż badanie rejestracyjne przeprowadza się tylko w jednym z nich. Przyjęta zasada ekstrapolacji wskazań opiera się na założeniu podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa leku oryginalnego i biopodobnego we wszystkich wskazaniach klinicznych, jeśli właściwości fizykochemiczne, farmakokinetyczne oraz immunogenność cząsteczek nie różnią się istotnie. Ekstrapolacja wskazań nie dotyczy tylko wskazań w obrębie jednej dziedziny medycyny (np. reumatologicznych), ale wszystkich wskazań we wszystkich dziedzinach, w jakich dany lek oryginalny był zarejestrowany (np. reumatologicznych, dermatologicznych, gastroenterologicznych, okulistycznych). Badania kliniczne rejestracyjne biologicznych leków biopodobnych dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu najczęściej były prowadzone u pacjentów z RZS, w pojedynczych przypadkach u chorych z łuszczycą. Po rejestracji leku dla części z nich publikowane były także wyniki randomizowanych badań w innych wskazaniach klinicznych. Wykazały one, że skuteczność i profil bezpieczeństwa leku biopodobnego i leku oryginalnego nie różnią się znamiennie (badanie *head-to-head* typu *non-inferiority*), podobnie jak ich immunogenność, co stanowi dowód ich podobieństwa i pozwala na założenie podobnej skuteczności także w tych wskazaniach, w których nie zostały one porównane w badaniu klinicznym. Wskazują one także na brak negatywnych skutków jednorazowej zamiany leku, co potwierdzają również wyniki badań obserwacyjnych.[15-17]

Tabela 2. Dostępność pacjentów do leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych w Polsce (na podstawie Obarska I., Stajszczyk M. Raport: Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych, HealthCare System Navigator, Warszawa 2019).[10]

Wskazanie kliniczne	% populacji leczonej biologicznie
RZS	1,5
MIZS	10
ZZSK	1,8
ŁZS	1,1

Rekomendacje EULAR dotyczące stosowania leków biopodobnych w reumatologii

W 2018 r. opublikowano zalecenia EULAR dotyczące stosowania leków biopodobnych w leczeniu chorób reumatologicznych.[18]

Podzielono je na dwie grupy – zasady nadrzędne i zalecenia szczegółowe oparte na konsensusie.

Najważniejsze zasady nadrzędne to:
- leczenie chorób reumatycznych opiera się na wspólnym procesie decyzyjnym między pacjentem i lekarzem reumatologiem,
- uwarunkowania poszczególnych systemów ochrony zdrowia powinny być brane pod uwagę,
- zarejestrowany produkt biopodobny nie jest ani lepszy, ani gorszy pod względem sku-

teczności i nie gorszy pod względem bezpieczeństwa od leku oryginalnego,
- pacjenci i osoby udzielające świadczeń zdrowotnych powinni być poinformowani o tym, czym są produkty biopodobne, o procesie ich rejestracji oraz ich bezpieczeństwie i skuteczności,
- należy opracować i wdrożyć skuteczne metody nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w praktyce klinicznej zarówno w odniesieniu do produktów leczniczych biopodobnych, jak i oryginalnych.

Szczegółowe rekomendacje przedstawiają się następująco:
- dostępność leków biopodobnych powinna wiązać się ze znacznym obniżeniem kosztów leczenia poszczególnych pacjentów i zwiększać dostęp do optymalnej terapii dla wszystkich pacjentów z chorobami reumatycznymi,
- zarejestrowane leki biopodobne można stosować u pacjentów w taki sam sposób, jak lek oryginalny,
- ponieważ nie ma istotnych klinicznie różnic w immunogenności pomiędzy lekami biopodobnymi i lekiem biologicznym referencyjnym, oznaczanie przeciwciał przeciwlekowych w praktyce klinicznej u pacjentów stosujących lek biopodobny nie powinno być wykonywane,
- z uwagi na równoważność leku biopodobnego i referencyjnego pod względem właściwości farmakokinetycznych i fizykochemicznych, potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa w jednym wskazaniu jest wystarczające do ekstrapolacji wskazań na inne wskazania leku referencyjnego,
- obecnie dostępne dowody naukowe wskazują, że jednorazowa zamiana leku referencyjnego na lek biopodobny jest bezpieczna i skuteczna; aktualnie nie ma naukowego uzasadnienia, aby oczekiwać, że zamiana pomiędzy różnymi produktami biopodobnymi tego samego leku biologicznego może skutkować gorszym efektem klinicznym, ale perspektywa pacjenta powinna być brana pod uwagę w przypadku planowania takiej zamiany,
- skuteczność i bezpieczeństwo wielokrotnych zamian leku oryginalnego i leku biopodobnego oraz w obrębie różnych leków biopodobnych powinna być oceniana w rejestrach,
- nie należy inicjować zamiany na lek biopodobny lub pomiędzy lekami biopodobnymi bez świadomości pacjenta i lekarza udzielającego świadczenia.

Pacjenci z chorobami reumatycznymi mogą obawiać się zamiany leku, szczególnie gdy ich choroba pozostaje aktywna, z powodu strachu przed pogorszeniem stanu zdrowia lub działaniami niepożądanymi. Działania edukacyjne mają kluczowe znaczenie w tym względzie. Bardzo ważne jest również zapewnienie pacjentowi możliwości powrotu do leku referencyjnego w szczególnych sytuacjach klinicznych, np. nietolerancji nowego leku. Publikowane dane obserwacyjne z codziennej praktyki klinicznej wskazują, że po zamianie leku oryginalnego na biopodobny w różnych badaniach i populacjach chorych od kilku do kilkunastu procent pacjentów przerywa leczenie.[19] W przypadku wystąpienia obiektywnych powodów przerwania terapii należy choremu zapewnić możliwość powrotu do poprzedniego produktu leczniczego (dotyczy to także powrotu do leku biopodobnego po zamianie na inny lek biopodobny lub lek referencyjny). U pacjentów, którzy przejawiają silne obawy przed zmianą należy rozważyć przeprowadzenie tego procesu w momencie, kiedy choroba jest nieaktywna. Pacjent i lekarz powinni być w pełni świadomi każdej zmiany i wspólnie zgodzić się na jej wdrożenie, co daje największą szansę na jej powodzenie (*shared decision-making process*).

Działający przy EULAR Komitet Stały Osób z Zapaleniem Stawów/Reumatyzmem w Europie (*Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe*, EULAR-PARE) opublikował w sierpniu 2018 r. swoje stanowisko dotyczące stosowania leków biopodobnych u pacjentów z chorobami reumatycznymi.[20] Najważniejsze jego punkty są zbieżne z rekomendacjami EULAR, choć wyrażają większą naturalną obawę chorych o bezpieczeństwo i skuteczność ekstrapolacji wskazań, co pokazuje, że potrzebne są dalsze działania edukacyjne w tym względzie.

Praktyka i zakres wprowadzania leków biopodobnych w reumatologii w Polsce

Leki biopodobne w reumatologii w Polsce są wprowadzane do systemu refundacyjnego na zasadach ogólnych, wynikających z zapisów ustawy refundacyjnej, tak jak w innych dziedzinach medycyny.[21] Procedura objęcia leku biopodobnego refundacją w Polsce jest skrócona

w porównaniu do procedury, jaka obowiązuje producenta innowacyjnego leku referencyjnego. Najistotniejszym jej elementem stają się negocjacje cenowe. Brak uzyskania satysfakcjonującego w opinii regulatora poziomu ceny może stanowić pretekst do odmowy refundacji danego produktu leczniczego, nawet w przypadku, gdy oferta spełnia warunki ustawowe. Praktyka pokazuje jednak często, że konkurencja rynkowa skuteczniej wpływa na obniżanie ceny niż negocjacje z regulatorem. Negatywna decyzja regulatora jest w takich przypadkach tym bardziej nieuzasadniona, że limit finansowania ogranicza możliwość sprzedaży leku po wyższej cenie.

Obecność wielu podmiotów na rynku zabezpiecza ciągłość dostaw leku, która może być zagrożona w przypadku małej liczby podmiotów i bardzo niskich poziomów cenowych, które nie gwarantują założonych zysków. Wbrew pozorom bardzo niskie ceny leków biologicznych (referencyjnych i równoważnych) mogą doprowadzić do osłabienia konkurencji, a zatem do wzrostu cen produktów biologicznych w przyszłości. Dlatego polityka lekowa danego państwa względem leków biopodobnych powinna być dalekowzroczna i wykraczać poza krótkoterminowe oszczędności. Po objęciu refundacją danego leku, o jego dostępności dla pacjentów decydują rozstrzygnięcia przetargów w poszczególnych szpitalach.

Uwzględniając wyniki badań klinicznych świadczeniodawca powinien zagwarantować dla części pacjentów możliwość powrotu do leku stosowanego przed zamianą (oryginalnego lub równoważnego), jeśli w wyniku postępowania przetargowego głównym dostawcą zostanie producent innego leku (oryginalnego lub równoważnego). Jest to także zgodne z publicznie wyrażanym stanowiskiem urzędników ministerstwa zdrowia oraz Rzecznika Praw Pacjenta.[22] W związku z powyższym świadczeniodawca ma prawo zawrzeć w warunkach przetargu wolę zakupu pewnej liczby opakowań leków (ok. 10-20 proc. całego pakietu), jakie pacjenci dotychczas stosowali zgodnie z nazwą własną producenta, natomiast pozostała, większa część zamówienia powinna obejmować substancję czynną bez wskazywania konkretnego produktu leczniczego. Taka sytuacja ma miejsce obecnie i nie powinna stanowić problemu w praktyce, choć poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ mogą prosić o wyjaśnienia dotyczące takiego postępowania przetargowego.

Tabela 3. Biologiczne leki biopodobne refundowane w chorobach reumatycznych w Polsce (stan na 1 września 2019 r.)

Substancja czynna	Nazwa leku (producent)
Adalimumab	Imraldi (Samsung Bioepis) Amgevita (Amgen) Hyrimoz (Sandoz)
Etanercept	Benepali (Samsung Bioepis) Erelzi (Sandoz)
Infliksymab	Inflectra (Pfizer) Remsima (Celltrion) Flixabi (Samsung Bioepis) Zessly (Sandoz)
Rytuksymab	Blitzima (Celltrion)

Dla chorych z chorobami reumatologicznymi w Polsce dostępne są leki równoważne dla 4 leków biologicznych – infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu i rytuksymabu. Pierwszy biopodobny infliksymab został objęty refundacją 1 stycznia 2014 r., pierwszy biopodobny etanercept – 1 lipca 2016 r., pierwszy biopodobny adalimumab – 1 stycznia 2019 r. i wreszcie pierwszy biopodobny rytuksymab – 1 września 2019 r. Aktualnie dostępnych jest dla pacjentów łącznie 10 leków biopodobnych w różnych wskazaniach klinicznych (*tab. 3*), chociaż nie wszystkie z nich we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach leku oryginalnego (*tab. 4*).

Otwarte pozostaje pytanie, dlaczego w Polsce od 1 września 2019 r. refundowany jest tylko biopodobny rytuksymab pod nazwą Blitzima, nie zarejestrowany do leczenia pacjentów z RZS, a nie Truxima tego samego producenta (Celltrion), która posiada rejestracje we wszystkich wskazaniach leku referencyjnego.[23, 24]

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne oraz konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii wielokrotnie publicznie prezentowali swoje stanowisko dotyczące stosowania leków biopodobnych w chorobach reumatycznych, potwierdzające ich biorównoważność względem leków referencyjnych.[25, 26] Aktualnie leki biopodobne są coraz częściej stosowane w praktyce, co niewątpliwie przyczynia się powoli do zdobywania doświadczenia i sprzyja poszerzaniu wiedzy na ich temat. Na gruncie polskiego prawa zgoda pacjenta na zastosowanie leku biopodobnego nie jest wymagana. Zgodnie z rekomendacjami

Tabela 4. Dostępność biologicznych leków biopodobnych w Polsce w poszczególnych wskazaniach klinicznych u pacjentów z chorobami reumatycznymi (stan na 1 września 2019 r.)

	ADA	CZP	ETA	GOL	INF	TCZ	RTX	SEK	IXE
RZS	tak	ND	tak	ND	tak	ND	nie*	ND	ND
MIZS	tak	ND	tak	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ŁZS	tak	ND	tak	ND	tak	ND	ND	ND	ND
ZZSK	tak	ND	tak	ND	tak	ND	ND	ND	ND
nrSpA	nie	ND	nie**	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GPA/MPA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	tak*	ND	ND

*ND – nie dotyczy; substancja czynna nie jest zarejestrowana do leczenia danego wskazania lub brak zarejestrowanego leku biopodobnego dla danej substancji czynnej; * biopodobny rytuksymab refundowany w Polsce od 1 września 2019 r. firmy Celltrion pod nazwą Blitzima nie jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z RZS, inny biopodobny rytuksymab firmy Celltrion – Truxima, jest zarejestrowany we wszystkich wskazaniach leku referencyjnego Mabthera, ale nie jest dostępny w Polsce; ** podmiot odpowiedzialny leku biopodobnego Erelzi (Sandoz) złożył wniosek refundacyjny w Polsce i otrzymał pozytywną rekomendację AOTMiT, ale nie uzyskał dotychczas pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia o objęcie leku refundacją we wskazaniu nrSpA (program lekowy B.82)*

pacjent powinien być poinformowany o przyczynach planowanej zamiany (*non-medical switching*). Podejmowanie przez pacjenta i lekarza wspólnie decyzji o przejściu na lek biopodobny pomaga ograniczyć efekt nocebo i osiągnąć lepsze długofalowe efekty, niż w przypadku obowiązkowej zamiany wymuszonej przepisami prawa.

Ważne jest, że dostępność leków biopodobnych pozwala na zamianę leku u pacjenta także z przyczyn medycznych (*medical switching*), tzn. w przypadku wystąpienia objawów nietolerancji, najczęściej o charakterze nadwrażliwości. W takim przypadku zamiana leku może pozwolić na dalszą skuteczną terapię daną substancją czynną.

Dane dotyczące wielokrotnego zamiennictwa leku referencyjnego i leku równoważnego są dostępne (*multiple switches, back and forth switches*). Dotychczas opublikowane wyniki badań biopodobnego etanerceptu (GP2015) i adalimumabu (GP2017) u pacjentów z łuszczycą (3-krotna zamiana pomiędzy produktem referencyjnym i biopodobnym) nie wskazują na krótko- i średnioterminowe zmniejszenie skuteczności lub pogorszenie tolerancji leczenia.[27, 28] Dostępne wyniki badań biopodobnego etanerceptu (GP2015) i adalimumabu (GP2017) w populacji pacjentów z RZS nie dostarczają jeszcze danych na temat wielokrotnej zamiany z lekiem referencyjnym, jednak aktualnie brak jest przesłanek, żeby uznać, że taka wielokrotna zamiana może nieść ze sobą niekorzystne dla tych chorych skutki.[29, 30]

Warto zauważyć, że biologiczne leki równoważne mogą przyczyniać się do poszerzenia dostępu chorych do terapii nie tylko poprzez obniżenie kosztów, ale również zmianę drogi podania, jak ma to miejsce w przypadku biopodobnego infliksymabu CT-P13, sprzedawanego w Europie pod nazwą Remsima i Inflectra. W 2019 r. przedstawiono wyniki badania klinicznego porównującego skuteczność i profil bezpieczeństwa infliksymabu w formie dożylnej z nową formułą leku w formie podskórnej w dawce 120 mg u pacjentów z RZS, wykazując, że obie formy leku są równoważne.[31, 32] W dniu 19 września 2019 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków przyjął pozytywną opinię dotyczącą stosowania leku w formie podskórnej w dawce 120 mg, zalecając zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Remsima.[33] Jest to przykład leku o wartości dodanej (*Value Added Medicine*), który może wychodzić naprzeciw niezaspokojonym potrzebom pacjentów. Odpowiadając na nie, leki te stanowią nową wartość dla tych, którzy oczekują lepszej jakości życia dzięki leczeniu.

Należy podkreślić, że biologiczne leki równoważne mogą w istotny sposób wpłynąć na roko-

wanie obecnych i przyszłych pokoleń pacjentów, dając im szansę na normalne życie w pełnej sprawności bez objawów choroby. Osiągnięcie przełomu będzie możliwe, jeśli dostęp do leczenia zapewnimy wszystkim pacjentom, którzy tego potrzebują na wczesnym etapie choroby, zanim dojdzie do nieodwracalnego strukturalnego uszkodzenia stawów i związanych z tym powikłań. W Polsce w odniesieniu do kryteriów programów lekowych najpilniejszą oczekiwaną zmianą byłoby umożliwienie kwalifikacji do terapii pacjentów z RZS z umiarkowaną, a nie tylko dużą, aktywnością choroby. Należy również znieść ograniczenie czasu terapii w programach lekowych, którego skutkiem jest przerywanie skutecznego leczenia i wynikające z tego konsekwencje. Połączenie powszechnego dostępu z wczesnym dostępem przyniesie korzyści zarówno indywidualnym pacjentom, jak i całemu systemowi ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, Prevalence and Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis in Poland: A Nationwide Study. Arch Med Sci 2019; 15(1): 134–140.
2. Żuber Z., Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Pediatria po Dyplomie 2012; (16)2: 23–32.
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R. et al. 2016 Update of the ASAS-EULAR Management Recommendations for Axial Spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76: 78–991.
4. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2015 Update. Ann Rheum Dis 2016; 75(3): 499–510.
5. Geetha D, Jin Q, Scott J et al., Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. Kidney Int Rep. 2018; 3(5): 1039–1049.
6. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. Ann Rheum Dis 2017; 76: 960–977.
7. Ringold S, Angeles-Han S.T, Beukelman T, 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care & Research 2019; 71(6): 717–734.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. https://www.gov.pl/attachment/cf0b0753-4ac3-49c0-9951-e68f0799b6dd
9. Stajszczyk M, Świerkot J, Batko B, Wiland P. Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis Treatment in Poland: Retrospective Analysis of Patients in Routine Clinical Practice. J Clin Rheumatology 2016; 22(3): 123–124.
10. Obarska I., Stajszczyk M. Raport: Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych. HealthCare System Navigator, Warszawa 2019 (ISBN978-83-955345-0-8) http://hcsnavigator.pl/wycena_swiadczen_w_programach_lekowych.pdf
11. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. RMD Open 2019; 5: e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900
12. Baumgart DC, Misery L, Naeyaert S and Taylor PC, Biological Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Can Biosimilars Reduce Access Inequities? Front. Pharmacol. 2019; 10:279.doi: 10.3389/fphar.2019.00279
13. Kay J, Dörner T, Emery P, et al. Clinical trial and 'real-world' data support switching from a bio-originator to its biosimilar. Ann Rheum Dis doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214994
14. Scheinberg M, Azevedo V, The future landscape of biosimilars in rheumatology: Where we are where we are going. Autoimmun Rev 2019; 18(2): 203-208.
15. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1426–31.
16. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2018:annrheumdis-2018-213474
17. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet 2017; 389: 2304–16.
18. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis 2018; 77: 165–174.
19. Bakalos G, Zintzara E. Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. Clinical Therapeutics 2019; 41(1): 155-173
20. Biosimilars – Position Paper. Updating position statement from the European League Against Rheumatism (EULAR) Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism
21. in Europe (PARE) August 2018. https://www.eular.org/myUploadData/files/biosimilars_paper_updated_2018_09_14_dw.pdf
22. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011.122.696). http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/T/D20110696L.pdf
23. https://www.mzdrowie.pl/trendy/leki-biopodobne-przynosza-oszczednosci/
24. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blitzima-epar-product-information_en.pdf
25. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truxima-epar-product-information_en.pdf

26. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Batko B. et al. Biopodobne leki biologiczne w reumatologii. Forum Reumatologiczne 2017; 3(4): 191–204.
27. Stajszczyk M, Obarska I, Brzosko M, et al. Leki biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce – jak zwiększyć dostęp pacjentów do terapii. Forum Reumatologiczne 2018; 4(2): 1–8.
28. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2017; 176: 928–38.
29. Blauvelt A, Lacour J-P, Fowler JF, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol 2018; 179: 623–31.
30. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. Arthritis Res Ther. 2019; 28;21(1): 130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.
31. Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Proposed Adalimumab Biosimilar (GP2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10).
32. Yoo D, Jaworski J, Matyska-Piekarska E, et al. A novel formulation of CT-P13 (infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year results from a part 1 of phase I/III randomized controlled trial in patients with active rheumatoid arthritis. Presented at: The European League Against Rheumatism European Congress of Rheumatology 2019, June 12-15, 2019; Madrid, Spain. Abstract FRI0129.
33. Westhovens R, Wiland P, Zawadzki M, et al. A novel formulation of CT-P13 for subcutaneous administration: 30 week results from a part 2 of phase I/III randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. Presented at: The European League Against Rheumatism European Congress of Rheumatology 2019, June 12-15, 2019; Madrid, Spain. Abstract SAT0170.
34. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/remsima

Praktyka i zakres wprowadzania biologicznych leków równoważnych do wybranych obszarów terapeutycznych w Polsce, w odniesieniu do międzynarodowej praktyki i zaleceń towarzystw naukowych

3.2. Biologiczne leki równoważne w obszarze dermatologii w Polsce

Witold Owczarek

Leki biologiczne są jedną z najważniejszych innowacji w dermatologii. Selektywny mechanizm ich działania stał się podstawą zmiany koncepcji leczenia ogólnego przewlekłych chorób zapalnych m.in. łuszczycy plackowatej. Wprowadzenie leków następczych do innowacyjnych leków biologicznych, tzn. leków biopodobnych ma za zadanie obniżyć koszty terapii i zwiększyć dostępność do leczenia.

Przykładem zastosowania innowacyjnych leków biologicznych i leków biopodobnych jest terapia łuszczycy plackowatej/łuszczycowego zapalenia stawów. Leki biologiczne zarejestrowane w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą/ łuszczycowe zapalenie stawów można podzielić ze względu na mechanizm działania na trzy grupy tj.: inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, etanercept, centrolizumab, golimumab), leki blokujące IL-12/IL-23 i IL-23 (ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, ryzankizumab), oraz inhibitory IL-17A (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab). Wskazaniem do leczenia biologicznego jest łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym i ciężkim oraz aktywna i ciężka postać łuszczycowego zapalenia stawów. Aktualnie w Polsce terapia biologiczna jest realizowana w wybranych ośrodkach w ramach programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia pt. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej" (ICD-10 L 40.0; Załącznik B.47) oraz „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)" (ICD-10 L 40.5, M07.1, M07.2, M07.3; Załącznik B.35)[1].

Proces wprowadzania leków biopodobnych w terapii łuszczycy plackowatej można przeanalizować na podstawie dedykowanego programu lekowego B.47. Aktualnie w programie dostępne jest leczenie dorosłych chorych przy użyciu następujących substancji czynnych: ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, sekukinumabu i iksekizumabu oraz etanerceptem dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat. Do programu kwalifikować można chorych, u których stwierdzono nieskuteczność dwóch metod klasycznej terapii ogólnej, chorych którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub chorych, u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane, uniemożliwiające jej kontynuowanie. W przypadku pacjentów od 6. do 18. roku życia należy wykazać nieskuteczność co najmniej jednej metody ogólnej.

Witold Owczarek

Prof. nadzw. WIM, dr hab. n.med.
Specjalista w dziedzinie dermatologii i wenerologii.
Kierownik Kliniki Dermatologicznej WIM. Przewodniczący zespołów koordynacyjnych: ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Postaci Łuszczycy Plackowatej oraz ds. Leczenia Chorych na Zaawansowanego Raka Podstawnokomórkowego Skóry.
Członek Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Do klasycznych terapii ogólnych kwalifikujących do leczenia biologicznego zalicza się leczenie metotreksatem, cyklosporyną, acytretyną i/lub PUVA. Stopień nasilenia łuszczycy przy kwalifikacji ocenia się za pomocą skal: BSA (Body Surface Area), PASI (Psoriasis Area and Severity Index) oraz DLQI (Dermatology Life Quality Index)[2]. Wprowadzony w 2013 roku program początkowo dawał możliwość leczenia ustekinumabem tylko chorych na łuszczycę plackowatą o przebiegu ciężkim. W programie mogli być leczeni pacjenci o nasileniu choroby wynoszącym PASI > 18 i BSA > 10 i DLQI > 10. Czas leczenia w programie określono na 48 tygodni.

Następnie do programu wprowadzano adalimumab i etanercept. Czas leczenia etanerceptem w programie wynosi 24 tygodnie. W 2015 roku możliwość leczenia biopodobnym infliksymabem uzyskali chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym. Od tego roku chorzy o nasileniu choroby wynoszącym PASI >10 i BSA >10 i DLQI >10 mogą być leczeni przez 96 tygodni tylko lekiem Remsima. Od 2017 roku w programie dla chorych na łuszczycę ciężką (PASI >18 i BSA >10 i DLQI >10) dostępne są dwie nowe substancje czynne sekukinumab i iksekizumab. Czas leczenia tymi lekami określono na 96 tygodni.

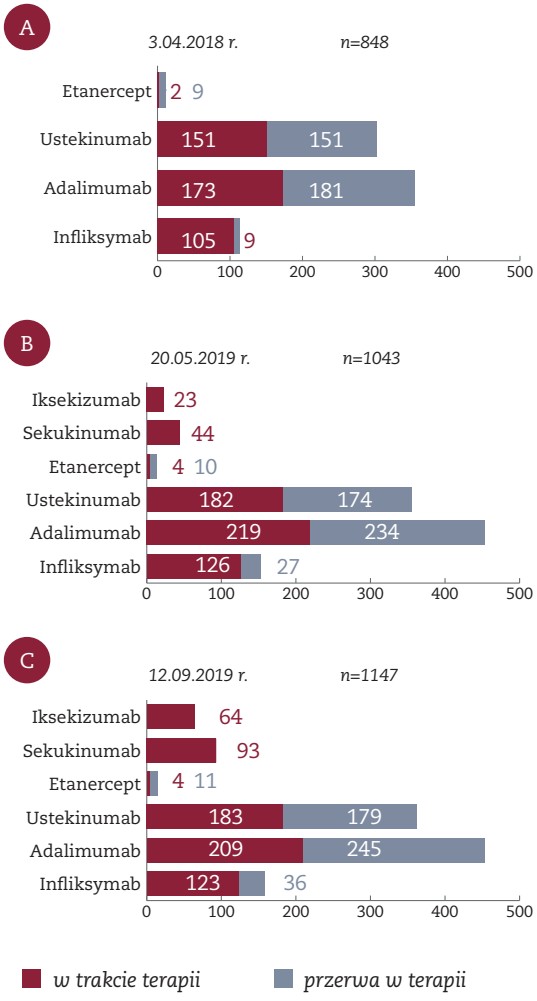
Trzeba zwrócić uwagę, że aktualnie obowiązujące zapisy programu lekowego dają możliwość leczenia biopodobnym infliksymabem chorym o umiarkowanym nasileniu łuszczycy tzn. niższym PASI. Dodatkowo czas terapii chorych jest korzystniejszy niż ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem. Długość terapii sekukinumabem i iksekizumabem jest równy terapii infliksymabem. Zgodnie z protokołem z posiedzenia Zespołu koordynacyjnego do spraw leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej nr 30 do programu aktualnie wprowadzonych jest 1043 chorych na łuszczycę plackowatą. Z tej grupy chorych aktywnie leczonych jest 598 chorych. Pozostali chorzy znajdują się w trakcie przerwy w leczeniu, określonej warunkami programu lekowego.

W grupie aktywnie leczonych 126 chorych otrzymywało biopodobny infliksymab. Stanowi to 21 proc. aktywnie leczonych chorych w programie oraz 12,1 proc. wszystkich wprowadzonych pacjentów. Warto zaznaczyć, że lekami biopodobnymi mogą być również leczeni pacjenci kwalifikowani do terapii adalimumabem. Zgodnie z protokołem jest 219 pacjentów przyjmujących lek oraz 234 chorych w trakcie przerwy w przyjmowaniu leku. Chorzy kwalifikowani do adalimumabu stanowią 43,43 proc. pacjentów zgłoszonych do programu i 36,62 proc. aktywnie leczonych. W trakcie leczenia etanerceptem jest 4 chorych aktywnie leczonych i 10 w trakcie przerwy. Ze względu na krótki czas leczenia określony w zapisach programu do tej terapii kwalifikowani są głównie chorzy w wieku od 6 do 18 lat.

Liczba chorych na łuszczycę plackowatą aktywnie leczonych i w trakcie przerwy terapii wynosi odpowiednio dla ustekinumabu 182 i 174. W przypadku sekukinumabu i iksekizumabu aktywnie leczonych jest odpowiednio 44 i 23 chorych. Należy zaznaczyć, że według danych z 3 kwietnia 2018 r. biopodobnym infliksymabem aktywnie leczyło się 105 chorych. Populacja leczonych zwiększyła się zatem o 20 proc. Przerwę w leczeniu w tym czasie miało 9 (03.04.2018) i 27 chorych (20.05.2019). W przypadku pozostałych leków liczba aktywnie leczonych chorych na łuszczycę plackowatą 03.04.2018 wynosiła dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu odpowiednio 173, 151 oraz 2. Przerwę w leczeniu zgodną z zapisami programu miało 181 chorych kwalifikowanych do leczenia adalimumabem, 151 ustekinumabem i 9 etanerceptem. Uwzględniając powyższe dane do tego dnia do programu wprowadzono łącznie 848 chorych. Aktualnie według danych z dnia 12 września 2019 r. do programu lekowego wprowadzono 1147 chorych. Należy zaznaczyć, że przedstawione dane nie uwzględniają chorych, u których zakończono leczenie w programie lekowym. W grupie 598 aktywnie leczonych adalimumab przyjmuje 219 chorych, ustekinumab – 182, infliksymab – 126, etanercept – 4, sekukinumab – 44 i iksekizumab – 23 chorych. W trakcie przerwy w leczeniu jest 234 chorych kwalifikowanych do leczenia adalimumabem, 174 ustekinumabem, 27 infliksymabem i 10 etanerceptem.

Dane z dwóch porównywalnych okresów oceny w 2018 i 2019 roku według danych z protokołów oraz aktualne przedstawiono na rycinie 1.

Warto zaznaczyć, że liczba chorych na łuszczycę plackowatą o przebiegu umiarkowanym i ciężkim wprowadzonych do programu zwiększyła się w porównywalnym okresie roku 2018 i 2019 o 23 proc. pomiędzy oraz o 35,25 proc. w stosunku do dnia 12.09.2019 roku. Liczba chorych aktywnie leczonych zwiększyła się odpowiednio o 20,1 proc. i 35,74 proc. Analizując dane z pro-



Rycina 1. Liczba chorych na łuszczycę plackowatą o przebiegu umiarkowanym i ciężkim zakwalifikowana do programu lekowego: A. Dane na dzień 03.04.2018; B. Dane na dzień 20.05.2019; C. Dane na dzień 12.09.2019

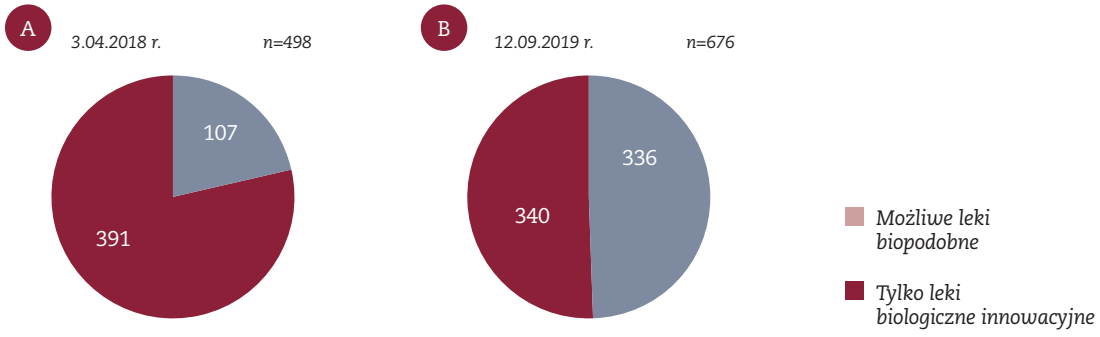
gramu lekowego można dostrzec stały wzrost liczby leczonych chorych wynikający z nowych aplikacji, jak również – w przypadku aktywnie leczonych – z dłuższego 96-tygodniowego okresu leczenia chorych infliksymabem. Sekukinumab i iksekizumab są zbyt krótko dostępne, aby czas leczenia tymi lekami wpływał na liczbę leczonych chorych.

Dane z praktyki klinicznej, jak również wyniki badań pokazują, że leki biologiczne mają wyższą od klasycznych leków ogólnych skuteczność, przy podobnym lub lepszym profilu bezpieczeństwa. Wpływa to istotnie na jakość życia chorych oraz znajduje odzwierciedlenie w propozycjach nowych wytycznych dotyczących skuteczności leczenia. Do niedawna redukcja PASI o 75 proc. była rutynowym wskaźnikiem poprawy klinicznej. Aktualnie wraz ze wprowadzeniem innowacyjnych terapii i istotnym zwiększeniem skuteczności leczenia proponowane są nowe standardy oceny. Nowe cele terapeutyczne – to m.in. poprawa wskaźnika PASI o 90-100 proc. (PASI90, PASI100)[2,3].

Analizując miejsce leków biopodobnych w leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu umiarkowanym i ciężkim należy zaznaczyć, że wpływ na nie ma kilka czynników. Do niedawna w programie lekowym B.47 możliwe było zastosowanie u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym tylko jednego biopodobnego infliksymabu. Nie wiązało się to zatem z możliwością automatycznej substytucji, a leczeni chorzy mieli zachowaną ciągłość leczenia jednym lekiem biopodobnym. Etanercept jest natomiast stosowany głównie u chorych w wieku od 6 do 18 lat m.in. ze względu na wynikający z zapisów programu niekorzystny dla pacjentów 24-tygodniowy czas leczenia.

Wprowadzenie leków biopodobnych do adalimumabu zwiększa istotnie możliwość ich zastosowania w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą. Chorzy aktywnie leczeni adalimumabem oraz w przerwie w leczeniu stanowią 39,58 proc. wszystkich wprowadzonych do programu lekowego. Natomiast suma wszystkich mogących stosować leki biopodobne tzn. leczonych i w przerwie leczenia adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem wynosi 54,75 proc. wszystkich zgłoszonych chorych. Możliwości zastosowania leków biopodobnych u chorych zakwalifikowanych do programu przedstawiono na rycinie 2.

Zastosowanie ich u chorych w poszczególnych ośrodkach wynika z ustawy o zamówieniach publicznych. Ustawa w przedmiotowej sprawie nakazuje rozpatrzenie w przetargu każdej oferty na lek głównie pod kątem ceny. Wyniki przetargu determinują zatem zastosowanie leku u chorych i wpływają na wymienność leków. Taki model konkurencji cenowej miał zastosowanie w przypadku programu B.35 dotyczącego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Sytuacja ta nie miała miejsca pierwotnie w przypadku konstrukcji programu lekowego B.47 dla infliksymabu, ponieważ dawał on w pierwszej swojej wersji możliwość leczenia tylko Remsimą. Pozostałe leki biopodobne do infliksymabu nie mogły być stosowane w programie. Obecnie w przy-



Rycina 2. Liczba chorych mogących otrzymać w terapii leki biopodobne: A. w dniu 03.04.2018 (możliwość zastosowania leków biopodobnych do infliksymabu i etanerceptu); B. w dniu 12.09.2019 (po wprowadzeniu leków biopodobnych do adalimumabu)

padku infliksymabu zastosowanie mają zapisy ustawy o zamówieniach publicznych i wszystkie dostępne leki biopodobne dla infliksymabu mogą być oferowane w przetargach.

Warto zaznaczyć, że konstrukcja programu preferowała terapie biopodobnym infliksymabem, ponieważ dawała możliwość kwalifikacji chorych o niższej aktywności choroby (PASI >10 *vs.* PASI >18) oraz dłuższej terapii (96 tygodni *vs.* 48 tygodni). Obecnie nowe dostępne terapie blokujące interleukinę 17 tzn. sekukinumab i iksekizumab mają również 96-tygodniowy czas leczenia. Aktualne zapisy programu preferują zarówno terapię infliksymabem, jak również sekukinumabem i iksekizumabem. Nie są korzystne natomiast w przypadku zastosowania adalimumabu i ustekinumabu.

Kwalifikacja do tych terapii wymaga spełnienia wyższych kryteriów klinicznych (PASI >18) oraz zapewnia krótszy czas leczenia chorych (48 tygodni). Z tego powodu dla chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim lekiem pierwszego wyboru mogą być leki blokujące interleukinę 17. Okazać się może zatem, że erozja ceny wynikająca z obecności na rynku leków biopodobnych do adalimumabu nie wpłynie na zwiększenie liczby leczonych chorych tą substancją. Zrównanie kryteriów klinicznych jest podstawowym elementem mogącym zwiększyć zastosowanie leków biopodobnych dla adalimumabu u chorych na łuszczycę plackowatą w Polsce.

Z drugiej strony warto zaznaczyć, że leki biologiczne innowacyjne i biopodobne w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowatym i ciężkim są obecnie standardem na świecie. Programy lekowe ograniczające populację chorych powodują, że liczba chorych otrzymujących te terapie jest zbyt niska. Warto zatem poszukiwać rozwiązań pozwalających na zwiększenie dostępności do tej grupy leków dla chorych. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące leczenia łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej nie zawierają wytycznych dotyczących stosowania w terapii leków biopodobnych[4]. Zwracają uwagę na problemy z dostępnością do terapii biologicznych w Polsce i podkreślają, że podobnie jak w innych krajach europejskich nowoczesne metody leczenia łuszczycy powinny być dostępne dla możliwie dużej liczby pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej oraz z łuszczycą w szczególnych lokalizacjach tzn. łuszczycą paznokci, skóry głowy i okolicy anogenitalnej. Wskazuje się, że decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z pacjentem.

Piśmiennictwo:

1. https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nie-onkologiczne
2. Bożek A, Reich A. How to reliably evaluate the severity of psoriasis? Forum Dermatologicum 2016, tom 2, nr 1, 6–11
3. Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i wsp. Guillot, the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology French guidelines on the use of systemic treatments for moderate–to–severe psoriasis in adults J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar; 33(3): 464–483.
4. Reich A, Szepietowski J, Adamski Z i wsp.. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. Dermatol Rev/ Przegl Dermatol 2018, 105, 329–357

Praktyka i zakres wprowadzania biologicznych leków równoważnych do wybranych obszarów terapeutycznych w Polsce, w odniesieniu do międzynarodowej praktyki i zaleceń towarzystw naukowych

3.3. Biologiczne leki równoważne w obszarze gastroenterologii w Polsce

Jarosław Kierkuś

Kryteria EMA dopuszczające lek biopodobny do użytku w Europie są bardzo restrykcyjne – musi to być preparat o możliwie najbardziej zbliżonej jakości, bezpieczeństwie i skuteczności w stosunku do referencyjnego odpowiednika. Bardzo ważne są wyniki badań przedklinicznych porównujących preparat biopodobny z lekiem referencyjnym (oceniające cechy fizykochemiczne i biologiczne substancji czynnej), badań toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej na zwierzętach, jak również badań oceniających farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu. Niezwykle istotną kwestią jest również immunogenność u ludzi, a także zaplanowanie długofalowego planu nadzoru nad bezpieczeństwem takiego leczenia farmakologicznego.

Jarosław Kierkuś

Prof. dr hab. n. med, specjalista w zakresie gastroenterologii, gastroenterologii dziecięcej i pediatrii. Zastępca Kierownika Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie. Członek grupy pediatrycznej ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), przewodniczący sekcji NCHZJ PTGHiZD.

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat wykazano skuteczność inhibitorów anty-TNF-α (czynnika martwicy nowotworów alfa) w uzyskaniu i podtrzymaniu remisji, zarówno klinicznej jak i endoskopowej u pacjentów z obiema postaciami nieswoistych chorób zapalnych jelit (ang. *inflammatory bowel disease* – IBD): chorobą Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease* – CD) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*ulcerative colitis* – UC). Do leków „oryginalnych" będących inhibitorami TNF-α należą: chimeryczne przeciwciało monoklonalne IgG1-infliksymab (Remicade – MSD) oraz humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 – adalimumab (Humira – Abbvie).

W związku z wygaśnięciem w 2013 r. ochrony patentowej referencyjnego infliksymabu do leczenia pacjentów z IBD można było wprowadzić w Polsce leki biopodobne. Od 2019 r. w użyciu są również biopodobne odpowiedniki adalimumabu. Ma to o tyle istotne znaczenie w praktyce klinicznej, że koszt leczenia biosymilarami jest znacznie niższy w porównaniu do leku referencyjnego, dzięki czemu większa liczba pacjentów ma szansę otrzymać terapię biologiczną. Tym bardziej, że aktualnie leki biologiczne podlegają refundacji w ramach programów lekowych NFZ jedynie u pacjentów z chorobą o najbardziej agresywnym przebiegu, a także u tych chorych, u których leki konwencjonalne (glikokortykosteroidy, tiopuryny, metotreksat) są nieskuteczne lub wystę-

pują przeciwwskazania do ich stosowania albo istotne działania niepożądane podczas leczenia tymi preparatami.

Do leków biopodobnych dostępnych na terenie Polski należą: odpowiedniki infliksymabu – Zessly – Sandoz, Inflectra – Pfizer, Remsima – Egis, Flixabi – Biogen/Samsung oraz adalimumabu: Hyrimoz – Sandoz, Amgevita – Amgen, Imraldi – Biogen/Samsung. Pomimo różnicy w budowie cząsteczki, drogi podania i mechanizmu blokowania szlaku sygnałowego TNF-α, wszystkie powyższe leki mają cechy wspólne, do których należą: podobne efekty terapeutyczne, działania niepożądane, przeciwwskazania oraz środki ostrożności dotyczące ich stosowania.

W związku z pojawieniem się na rynku farmaceutycznym leku biopodobnego, w 2013 r. Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii po raz pierwszy wydała rekomendacje dotyczące biosymilarów (w tym czasie jedynie odpowiednik infliksymabu). Ustalony wówczas konsensus akceptował stosowanie biopodobnego infliksymabu u pacjentów z IBD uwzględniając jednakże jedno zastrzeżenie – niemożność automatycznej zamiany leków w trakcie terapii. Co oznaczało, że pacjent otrzymujący dotychczas referencyjny preparat infliksymabu nie może automatycznie zamienić go na biopodobny odpowiednik.

W praktyce klinicznej, z uwagi na niższy koszt zakupu przez szpital danego leku, w wielu ośrodkach gastroenterologicznych w Polsce doszło jednak do takiej sytuacji. Podobnie stało się też w Norwegii, co zapoczątkowało prowadzenie intensywnych badań klinicznych nad lekami biopodobnymi w IBD. Tym samym, po kilku latach stosowania leków biopodobnych pojawiły się pierwsze wyniki tych badań, pokazujące porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa preparatów biopodobnych w stosunku do referencyjnego odpowiednika (w Polsce pierwsze badania u pacjentów pediatrycznych z IBD – Sieczkowska i wsp).

Ponadto, wyniki kolejnych badań dotyczących zamiany referencyjnego leku biologicznego na jego biopodobny odpowiednik dowiodły, iż nawet w trakcie terapii nie ma to wpływu na skuteczność leczenia i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań. Jak dotąd nie ma natomiast danych dotyczących wielokrotnej zamiany leków biologicznych w populacji pacjentów z IBD. Jednak wstępne wyniki badań przeprowadzanych w reumatologii pokazują pozytywne wyniki, tzn. wielokrotna zamiana pomiędzy biosymilarami nie ma istotnego wpływu na skuteczność, bezpieczeństwo ani immunogenność.

W 2017 r. Grupa robocza ECCO wydała konsensus dotyczący leków biopodobnych. Na podstawie analizy wyników badań klinicznych dowodzących porównywalnej skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogeniczności biosymilarów do ich oryginalnych odpowiedników, dopuszcza on nie tylko stosowanie preparatów biopodobnych ale także zamianę (ang. *switch*) leku referencyjnego na biosymilar również w trakcie terapii. Jednocześnie, eksperci podkreślają, iż z uwagi na brak wyników badań dotyczących wielokrotnej zamiany między lekami oraz między różnymi lekami biopodobnymi, decyzja terapeutyczna odnośnie takiego postępowania należy do lekarza prowadzącego po rozważeniu wszystkich korzyści i ryzyka oraz akceptacji pacjenta po otrzymaniu pełnych informacji na ten temat.

Natomiast na początku 2019 r. został opublikowany polski interdyscyplinarny konsensus w sprawie terapii biologicznych, referencyjnych i biopodobnych uwzględniający również gastroenterologię. Polska Grupa Ekspertów ds. Bezpieczeństwa Stosowania Terapii Biologicznych stwierdziła, że:

- zarejestrowane leki biopodobne mogą być stosowane w tym samym zakresie co oryginalne odpowiedniki w odniesieniu do: wskazań, przeciwwskazań, monoterapii oraz leczenia skojarzonego
- aktualnie dostępne wyniki badań potwierdzają, iż pojedyncza zamiana między lekiem oryginalnym a biopodobnym jest bezpieczna i nie wpływa na skuteczność leczenia – co jest istotną różnicą w stosunku do pierwszych rekomendacji gastroenterologicznych z 2013 r.

Jednakże, podobnie jak w konsensusie ECCO, wg ekspertów polskich aktualnie dostępne wyniki badań są niewystarczające dla rekomendacji wielokrotnych zamian między lekiem oryginalnym a biopodobnym, choć może być ona dopuszczalna w przyszłości.

Na przestrzeni lat, w wyniku coraz większego doświadczenia z lekami biopodobnymi zmieniło się także podejście gastroenterologów w Euro-

pie do leków biopodobnych. W 2016 r. opublikowano wyniki badania ankietowego wykonanego dwukrotnie wśród uczestników konferencji ECCO. W pierwszej ankiecie, przeprowadzonej w 2013 roku, 43,1 proc. lekarzy twierdziło, iż leki biopodobne działają inaczej niż preparat referencyjny, podczas gdy po 2 latach było to już tylko około 16 proc. Ponadto, w roku 2013 tylko 5 proc. ankietowanych było przekonanych do bezpieczeństwa biosymilarów, podczas gdy po 2 latach było to już prawie 30 proc. ankietowanych.

Podsumowując: aktualnie zarówno Polskie Towarzystwa Gastroenetrologii jak i ECCO akceptują stosowanie leków biopodobnych, a także zamianę preparatu referencyjnego na jego biopodobny odpowiednik także w trakcie terapii. Dodatkowych badań w grupie IBD wymaga natomiast kwestia wielokrotnej zamiany referencyjnego leku biologicznego na biopodobny oraz zamiana pomiędzy różnymi lekami biopodobnymi w trakcie leczenia.

Piśmiennictwo

1. Marklowska-Dzierżak M. Co trzeba wiedzieć o lekach biologicznych referencyjnych i biopodobnych. Leki biologiczne biopodobne w praktyce klinicznej Raport 2017; Puls Medycyny 2017; 5.
2. Poradnik EMA dla użytkowników scentralizowanej procedury dla wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych, EMA/940451/2011, marzec 2013; 5.
3. Borkowski L. Bezpieczeństwo stosowania biologicznych leków referencyjnych i biopodobnych; Leki biologiczne biopodobne w praktyce klinicznej Raport 2017; Puls Medycyny 2017; 12-21.
4. Rydzewska G. Bezpieczeństwo stosowania leków biopodobnych w gastroenterologii; Leki biologiczne biopodobne w praktyce klinicznej Raport 2017; Puls Medycyny 2017; 27-30.
5. Mularczyk A, Gonciarz M, Bartnik W et al. Biosimilar medicines – their use in the treatment of inflammatory bowel diseases. Position statement of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology. Gastroenterol Review 2014; 9 (1): 1 -3.
6. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al.; NOR--4-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT -P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR -SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non -inferiority trial. Lancet. 2017, doi: 10.1016/S0140 -6736(17)30068 -5.
7. Sieczkowska J.: Experience with biosimilar infliximab (CT -P13) in paediatric patients with inflammatory bowel diseases. J Ther Adv Gastroenterol 2016, 9(5), 729 -735.
8. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, Lakatos PL, Mantzaris G, van der Woude J, Panes J, Peyrin-Biroulet L. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. J Crohns Colitis. 2017 Jan; 11(1): 26-34.
9. Jahnz-Rozyk K, Wiesik-Szewczyk E; Grupa Ekspertów. The Polish Task Force position statement on safety of biologic treatment with monoclonal antibodies and soluble receptors.Pol Merkur Lekarski.2014 Jul; 37(217): 5-9.
10. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulete L; Biosimilars in IBD: from theory to practice; Nature Jan. 2017; oi:10.1038/nrgastro.2016.155. Published online 12 Oct 2016.
11. Dae Hyun Yoo et al.: Efficacy and safety of CT -P13 8. (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT -P13 and continuing CT -P13 in the Planetra extension study. BMJ 2015.
12. Eder P, Kłopocka M, Wiśniewska-Jarosińska M, et al. Possible under- treatment of women with Crohn disease in Poland: a subgroup analysis from a prospective multicenter study of patients on anti–tumor necrosis factor therapy. Pol Arch Intern Med. 2017; 127: 674-680
13. Kaniewska M., Moniuszko A., Rydzewska G. et al.: The efficacy and safety of the biosimilar product (Inflectra®) compared to the reference drug (Remicade®) in rescue therapy in adult patients with ulcerative colitis.; Gastroenterology Rev 2017; 12 (3): 169–174; DOI: https://doi.org/10.5114/pg.2017.70468
14. Kaniewska M., Rosolowski M., Rydzewska G. The efficacy, tolerability and safety of infliximab biosimilar in comparison to originator biologic and adalimumab in patients with Crohn's disease. Pol Arch Intern Med. 2019;
15. Blauvelt A et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. British Journal of Dermatology (2018) 179, pp623–631.

Praktyka i zakres wprowadzania biologicznych leków równoważnych do wybranych obszarów terapeutycznych w Polsce, w odniesieniu do międzynarodowej praktyki i zaleceń towarzystw naukowych

3.4. Biologiczne leki równoważne w obszarze hematologii w Polsce

Wojciech Jurczak

Początki leczenia systemowego chorób nowotworowych układu chłonnego przypadają na lata czterdzieste XX wieku. Pierwszym cytostatykiem był nitrogranulogen stosowany u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, kolejnymi – antymetabolity u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Przed 1960 rokiem, we wszystkich wskazaniach onkologicznych było dostępnych jedynie 5 cytostatyków. Liczba nowych leków sukcesywnie wzrastała, co roku rejestrowano jedną lub dwie nowe cząsteczki: cytostatyków, a ostatnio leków o alternatywnych do chemioterapii mechanizmach działania, leków immunomodulujących czy leków biologicznych. Po 2010 roku można już mówić o prawdziwym przełomie, w tym czasie do stosowania w klinice dopuszczono blisko 100 innowacyjnych leków (Ryc. 1).

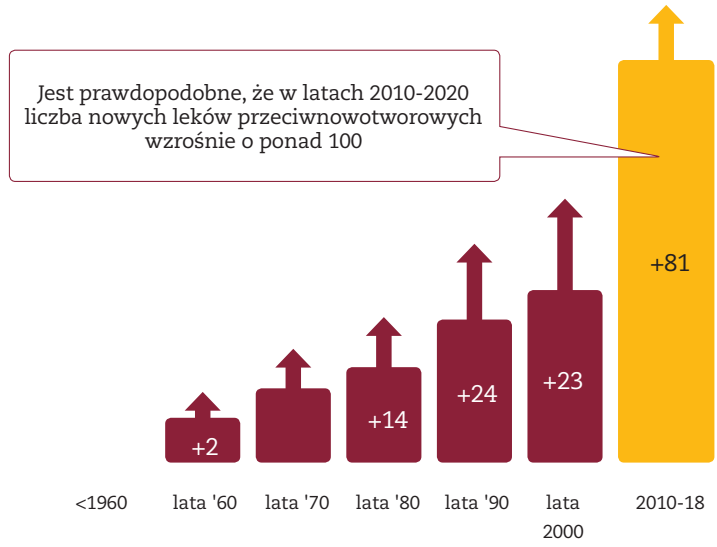
Wojciech Jurczak

Prof. dr hab. n.med., hematolog. W Instytucie Onkologii w Krakowie tworzy drugi w Polsce pododdział dedykowany wyłącznie nowotworom układu chłonnego. Członek zarządu i kierujący sekcją ds. badań klinicznych w Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków, działa w Polskim Tow. Hematologów i Transfuzjologów, Amerykańskim Tow. Hematologicznym, Europejskim Tow. Hematologicznym, Amerykańskim Tow. Onkologii Klinicznej.

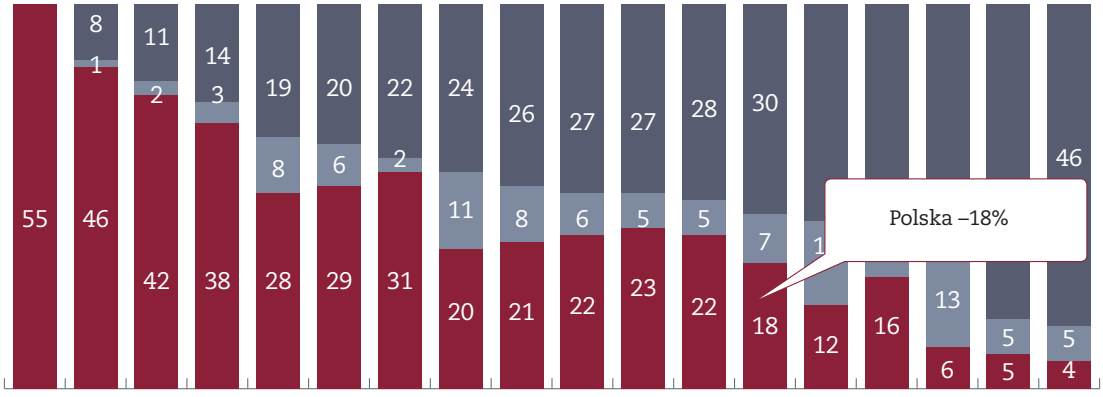
Postęp w medycynie, zwłaszcza tak dynamiczny ma swoją cenę. Nowe leki mogą być skuteczne jedynie wtedy, gdy są dostępne dla chorych, czyli refundowane w ramach systemu ubezpieczeń zdrowotnych[1]. Rejestracja leku przez amerykańską FDA (*Food and Drug Administration*) czy EMA (*European Medicines Agency*) nie oznacza możliwości ich powszechnego stosowania. W dwa lata po rejestracji, 70 proc. leków jest dostępnych jedynie w USA, Niemczech i Wielkiej Brytanii, 50 proc. – w kolejnych 3 państwach (Ryc. 2). Polska, gdzie w 2 lata od rejestracji refundacja obejmuje mniej niż 20 proc. nowych leków, wypada źle na tle innych państw Europejskich, na liście znalazła się pomiędzy Meksykiem a Brazylią[2,3].

Sukcesywne wprowadzanie nowych metod leczenia wymaga redukcji kosztów już stosowanych terapii. Najlepiej, gdy równocześnie zwiększa się dostępność do stosowanych już w praktyce klinicznej leków. To nie matematyczna fantasmagoria, ale często obserwowana sytuacja zamiany leków oryginalnych na leki generyczne, po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej.

Leki biologiczne – krótkie peptydy lub cząsteczki białka są wytwarzane z wykorzystaniem bakterii lub linii komórkowych. Są one często stosowane, zwłaszcza w onkologii i chorobach zapalnych, takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów. Osiem z dziesięciu leków, na które przeznacza się największą ilość środków budżetowych, to właśnie leki biologiczne. Biosymilary to „biologiczne leki generyczne". Sekwencja aminokwasów jest



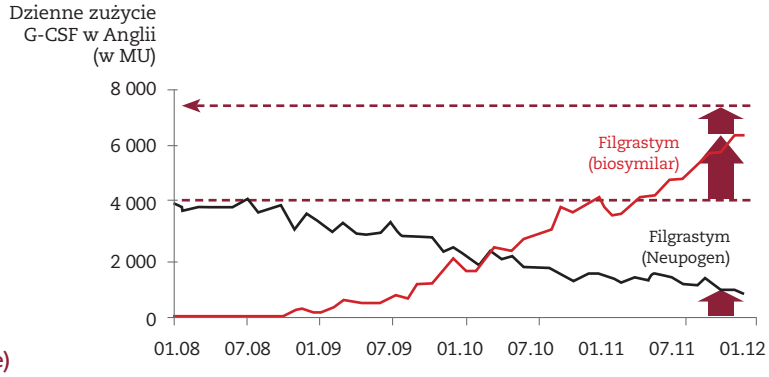
Rycina 1. Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w kolejnych latach (Opracowanie własne na podstawie źródeł podanych w piśmiennictwie)



Rycina 2. Dostępność nowych leków w 2 lata po ich zaaprobowaniu przez EMA i/ lub FDA (Opracowanie własne na podstawie źródeł podanych w piśmiennictwie)

zawsze identyczna z lekiem oryginalnym, jednak dopuszczalne są drobne różnice, np. dotyczące stopnia glikozylacji cząsteczki, podobnie zresztą jak pomiędzy poszczególnymi partiami wytworzonego leku oryginalnego. Zarówno FDA jak i EMA rejestrują leki biologiczne na podstawie wieloetapowego badania porównywalności. Najważniejszą częścią tego procesu są dokładne badania analityczne, dotyczące zarówno struktury jak i właściwości biologicznych cząsteczki. Badania kliniczne są niejako postawieniem kropki nad „i": służą do potwierdzenia w pełni porównywalnej farmakokinetyki, farmakodynamiki i profilu bezpieczeństwa pomiędzy lekiem biopodobnym i oryginalnym. W badaniach biopodobieństwa nie mają zastosowania klasyczne punkty końcowe takie jak analiza czasów przeżycia, z którymi lekarze najczęściej spotykają się w publikacjach naukowych. Jedyną dopuszczalną oceną skuteczności jest zwykle odsetek chorych odpowiadających na leczenie. Pomimo to, by zarejestrować w 2017 roku biosymilary Rytuksymabu przeprowadzono badania u ponad 1000 chorych dla każdej z cząsteczek[4,5].

Leki biopodobne dopuszczone do użytku przez EMA czy FDA są więc bezpiecznym zamiennikiem leków oryginalnych, można je stosować w pełni zamiennie. Zresztą w praktyce robimy to już od dawna na co dzień, lecząc chorego w kolejnych miesiącach korzystamy z wielu serii wytworzonego leku oryginalnego. Różnice pomiędzy poszczególnymi seriami leku oryginalnego są porównywalne do różnic pomiędzy lekiem oryginalnym i jego biosymilarem. W tym kontekście należy przytoczyć wyniki randomizowanego badania 3 fazy ASSIST-RT GP13-302, (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02514772). U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wcześniej leczonych rytu-



Rycina 3. Filgrastym (G-CSF) w praktyce klinicznej – dane z Wielkiej Brytanii (lata 2008-2012) (Opracowanie własne na podstawie źródeł podanych w piśmiennictwie)

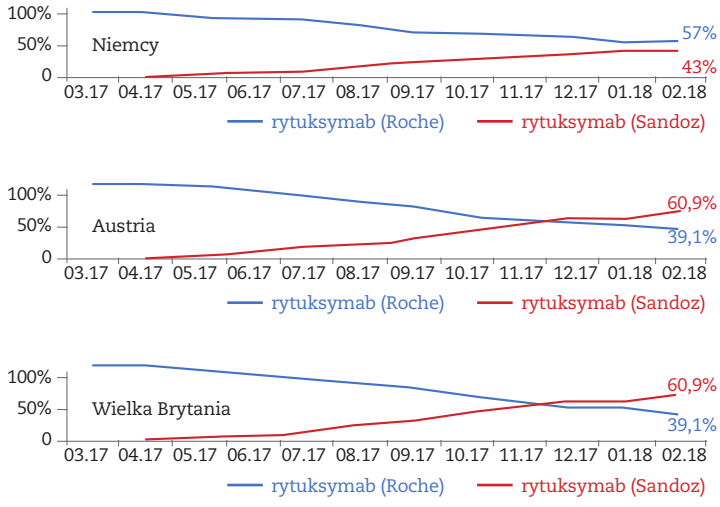
ksymabem, podawano ponownie oryginalną cząsteczkę rytuksymabu, lub jej biosymilar. Nie wykazano jakichkolwiek istotnych różnic w częstości pojawiania się ADA (*anti drug antibodies* – przeciwciała przeciwko cząsteczce leku) czy częstości i nasileniu obserwowanych działaniach niepożądanych.

W hematologii pierwszymi biosymilarami były biopodobne czynniki wzrostu, G-CSF i erytropoetyna wraz z ich długodziałającymi postaciami[6]. Ich wprowadzenie nieodmiennie prowadziło do spadku cen leków o 30-50 proc.[7] Obserwując zachowanie się rynku i zmianę przyzwyczajenia lekarzy z dłuższej już perspektywy, korzystali na tym przede wszystkim pacjenci. Tańsze leki stawały się bardziej dostępne, np. G-CSF (filgrastym) zaczął być stosowany w profilaktyce pierwotnej neutropenii, tzn. u każdego chorego, u którego zastosowany schemat chemioterapii lub wiek i choroby współistniejące stwarzały znaczne ryzyko jej wystąpienia (Ryc. 3). W pierwszych 2 latach, leki biopodobne prawie całkowicie wyparły preparat oryginalny, w 3-cim roku od ich wprowadzenia dostępność do filgrastymu wzrosła blisko 2-krotnie, Wpłynęło to istotnie na zmniejszenie się liczby infekcji i poprawiło tolerancję i skuteczność chemioterapii.

Rytuksymab jest już drugim przeciwciałem monoklonalnym, którego biosymilary są dostępne w codziennej praktyce klinicznej. Bez przeciwciał anty CD 20 trudno sobie wyobrazić leczenie chłoniaków czy reumatoidalnego zapalenia stawów. Rytuksymab jest jednym z 10 leków, generujących dla systemu ochrony zdrowia największe koszty. Biosymilary rytuksymabu były zaaprobowane przez FDA w 2017 roku, ich dostępność w poszczególnych państwach była zależna od lokalnych przepisów i dodatkowej ochrony patentowej: w części krajów były dostępne już z początkiem 2018. Przez blisko 10 lat, jakie dzieliło zaaprobowanie przez EMA biosymilarów G-CSF i rytuksymabu, zmieniła się świadomość lekarzy, którzy są bardziej skłonni aprobować zastępowanie biologicznych leków oryginalnych przez ich biopodobne odpowiedniki. Duża w tym zasługa Europejskiej Agencji Leków, która dla biosymilarów stworzyła klarowną, opartą na racjonalnych przesłankach i rzetelnej analizie ścieżkę rejestracji. Już na pierwszy rzut oka widać, że proces zastępowania leku oryginalnego przez jego biosymilar przebiega niemal dwa razy szybciej (Ryc. 4). W tym miejscu należy dodać, że na rycinie przedstawiono dane dotyczące tylko jednego z dwóch dostępnych biosymilarów rytuksymabu.

W Polsce, biosymilar rytuksymabu firmy Celtrion jest dostępny od września 2019 roku, co już w pierwszym miesiącu doprowadziło do spadku cen leku o blisko 50 proc. Ostrożne szacunki pozwalają prognozować oszczędności rzędu 80–140 milionów zł rocznie, czyli kwoty, która pozwoliłaby sfinansować większość nowo-zarejestrowanych leków u chorych onkohematologicznych.

Wszyscy hematoonkolodzy mają ponadto nadzieję, że wprowadzenie biosymilarów zwiększy dostępność do leku poprzez zamknięcie archaicznego już programu lekowego z rytuk-



Rycina 4. Zastępowanie oryginalnego rytuksymabu (Roche) przez biosymilar rytuksymabu (Sandoz) w Niemczech, Austrii i Wielkiej Brytanii, w pierwszych miesiącach od wprowadzenia na rynek leków biopodobnych (Opracowanie własne na podstawie źródeł podanych w piśmiennictwie i danych firmy Sandoz)

symabem. Program lekowy w znaczący sposób ogranicza możliwość stosowania przeciwciał anty CD20 u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL) i chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). To niestety nie jest przejęzyczenie: program z rytuksymabem, wprowadzony ponad 10 lat temu, po to by umożliwić dostęp do leku dla chorych, gdzie jego działanie było najlepiej udowodnione, uległ przez lata jedynie kosmetycznym zmianom. Obecnie, jego zapisy, pozwalające na stosowanie przeciwciał monoklonalnych jedynie z wybranymi schematami chemioterapii, w znacznym stopniu odbiegają od standardu. Najbardziej jaskrawym przykładem jest brak możliwości stosowania rytuksymabu u starszych pacjentów z DLBCL, u których mamy przeciwwskazania kardiologiczne do zastosowania antracyklin.

W podsumowaniu – leki biopodobne to najlepszy z możliwych sposobów na obniżenie kosztów terapii bez obniżania jej jakości. Wynikające z ich wprowadzenia oszczędności – to nie tylko zwiększenie dostępności dla leków które zastępują, ale równocześnie możliwość znalezienia środków na finansowanie innowacyjnych terapii. Czyli „Bio-similar for Bio-better".

Piśmiennictwo

1. Savage, P. and S. Mahmoud, Development and economic trends in cancer therapeutic drugs: a 5-year update 2010-2014. Br J Cancer, 2015. 112(6): p. 1037-41.
2. Kinch, M.S., An analysis of FDA-approved drugs for oncology. Drug Discov Today, 2014. 19(12): p. 1831-5.
3. Oncology Drugs Approved by the FDA in Early 2018. Am Health Drug Benefits, 2018. 11(4): p. 209-210.
4. Jurczak, W., et al., Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. Lancet Haematol, 2017. 4(8): p. e350-e361.
5. Kim, W.S., et al., Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Haematol, 2017. 4(8): p. e362-e373.
6. Aapro, M., et al., Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. Ther Adv Med Oncol, 2012. 4(3): p. 95-105.
7. Cornes, P., The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. Target Oncol, 2012. 7 Suppl 1: p. S57-67.

Rozdział 4.

Trendy rozwoju europejskiego rynku leków biologicznych

Jakub Gierczyński

Leki biologiczne stanowią jeden z najszybciej rozwijających się segmentów światowego rynku farmaceutycznego. Według raportu IQVIA globalny rynek leków biologicznych osiągnął w 2017 r. wartość 277 miliardów dolarów (238 mld euro), co stanowiło około 25 proc. wydatków ogółem[1]. Wśród 15 leków o najwyższej sprzedaży na świecie w 2018 r. dziesięć – to leki biologiczne[2].

Tabela 1. 15 leków o najwyższej sprzedaży na świecie, mld USD

Substancja	Produkt	Wartość sprzedaży, mld USD
Adalimumab	Humira	19,9
Apixaban	Eliquis	9,9
Lenalidomide	Revlimid	9,7
Nivolumed	Opdivo	9,6
Nimodipine	EG-1962	7,2
Etanercept	Enbrel	7,1
Trastuzumab	Herceptin	7,0
Bevacizumab	Avastin	6,8
Rituximab	Rituxan	6,7
Rivaroxaban	Xarelto	6,6
Aflibercept	Eylea	6,5
Infliximab	Remicade	5,9
Pneumococcal 13 Conj. Vaccine	Prevenar 13	5,8
Ustekinumab	Stelara	5,2
Pregabalin	Lyrica	5,0

Opracowanie własne na podstawie Topforeignstocks. Leki biologiczne – wyróżnione tło.

Jakub Gierczyński

dr n. med., MBA London School of Economics i Stockholm Business School. Współzałożyciel Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego, członek Polskiego Towarzystwa Zdrowia Publicznego, HTAi, ISPOR, Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej oraz IFIC Polska. Ekspert i wykładowca w Instytucie Zarządzania w Ochronie Zdrowia, MBA Ochrona Zdrowia oraz Center of VBHC Uczelni Łazarskiego.

Leki biopodobne są dostępne w Unii Europejskiej (UE) od 13 lat. Pierwszym zarejestrowanym w UE lekiem biopodobnym był produkt Omnitrope (somatropin) – 12.04.2006 r., a ostatnim zarejestrowanym w UE lekiem biopodobnym jest produkt Grasustec (pegfilgrastim) – 26.04.2019 r. Na dzień 12.09.2019 r. zarejestrowano w Unii Europejskiej 53 produkty biopodobne do 16 leków biologicznych referencyjnych[3].

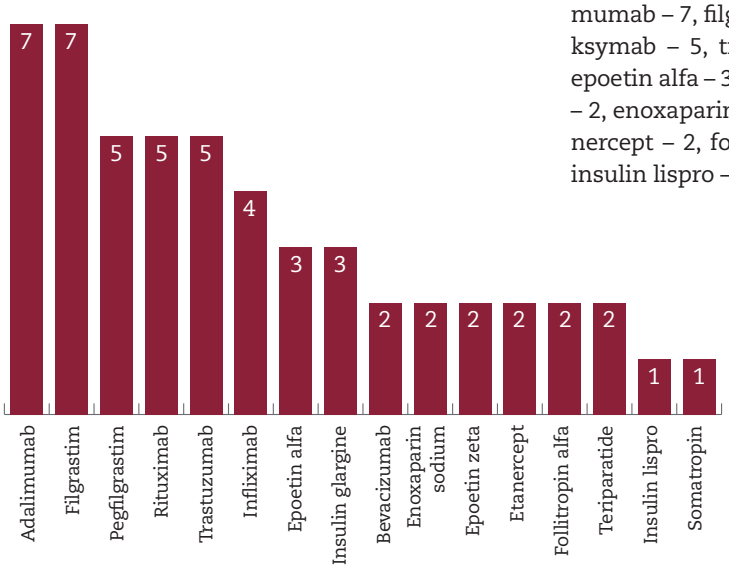
Tabela 2. Leki biopodobne zarejestrowane w Unii Europejskiej, stan na 12.09.2019 r.

Produkt	Substancja	Firma	Data autoryzacji EMA
Grasustec	pegfilgrastim	Juta Pharma	26.04.2019
Kromeya	adalimumab	Fresenius Kabi	02.04.2019
Idacio	adalimumab	Fresenius Kabi	02.04.2019
Zirabev	bevacizumab	Pfizer	14.02.2019
Ogivri	trastuzumab	Mylan	12.12.2018
Ziextenzo	pegfilgrastim	Sandoz	22.11.2018
Fulphila	pegfilgrastim	Mylan	20.11.2018
Pelmeg	pegfilgrastim	Cinfa Biotech	20.11.2018
Udenyca	pegfilgrastim	ERA	21.09.2018
Hulio	adalimumab	Mylan	16.09.2018
Trazimera	trastuzumab	Pfizer	26.07.2018
Hefiya	adalimumab	Sandoz	26.07.2018
Halimatoz	adalimumab	Sandoz	26.07.2018
Zessly	infliximab	Sandoz	18.05.2018
Kanjinti	trastuzumab	Amgen	16.05.2018
Semglee	insulin glargine	Mylan	23.03.2018
Herzuma	trastuzumab	Celltrion Healthcare	08.02.2018
Mvasi	bevacizumab	Amgen	15.01.2018
Ontruzant	trastuzumab	Samsung Bioepis	15.11.2017
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis	24.08.2017
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	Sanofi	18.07.2017
Ritemvia	rituximab	Celltrion Healthcare	13.07.2017
Blitzima	rituximab	Celltrion Healthcare	13.07.2017
Erelzi	etanercept	Sandoz	23.06.2017
Rixathon	rituximab	Sandoz	15.06.2017
Riximyo	rituximab	Sandoz	15.06.2017
Amgevita	adalimumab	Amgen	21.03.2017
Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare	17.02.2017
Movymia	teriparatide	STADA	11.01.2017
Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter	04.01.2017
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme	03.01.2017
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow	15.09.2016

Produkt	Substancja	Firma	Data autoryzacji EMA
Thorinane	enoxaparin sodium	Pharmathen	14.09.2016
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis	26.05.2016
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis	13.01.2016
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare	17.09.2014
Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly	09.09.2014
Bemfola	follitropin alfa	Gedeon Richter	26.03.2014
Grastofil	filgrastim	Apotex	17.10.2013
Ovaleap	follitropin alfa	Teva	27.09.2013
Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare	10.09.2013
Inflectra	infliximab	Hospira	09.09.2013
Nivestim	filgrastim	Hospira	07.06.2010
Zarzio	filgrastim	Sandoz	06.02.2009
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal	06.02.2009
Tevagrastim	filgrastim	Teva	15.09.2008
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm	15.09.2008
Retacrit	epoetin zeta	Hospira	18.12.2007
Silapo	epoetin zeta	STADA	18.12.2007
Abseamed	epoetin alfa	Medice	28.08.2007
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz	28.08.2007
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal	27.08.2007
Omnitrope	somatropin	Sandoz	12.04.2006

Opracowanie własne na podstawie danych EMA

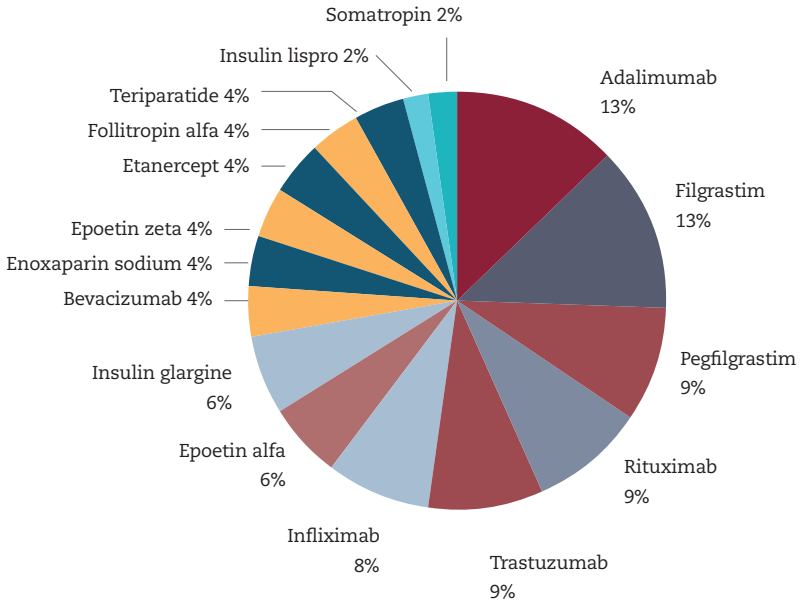
Największa liczba leków biopodobnych została zarejestrowana w Unii Europejskiej w zakresie leków biologicznych referencyjnych: adalimumab – 7, filgrastim – 7, pegfilgrastim – 5, rytuksymab – 5, trastuzumab – 5, infliksymab – 4, epoetin alfa – 3, insulin glargine – 3, bevacizumab – 2, enoxaparin sodium – 2, epoetin zeta – 2, etanercept – 2, follitropin alfa – 2, teriparatide – 2, insulin lispro – 1 oraz somatotropin – 1.



Rycina 1. Liczba leków biopodobnych zarejestrowana w Unii Europejskiej w zakresie poszczególnych leków biologicznych referencyjnych (Opracowanie własne na podstawie danych EMA)

Przyjmując jako 100% liczbę 54 leków biopodobnych zarejestrowanych w Unii Europejskiej leki biopodobne stanowiły w zakresie: adalimumab – 13%, filgrastim – 13%, pegfilgrastim – 9%, rytuksymab – 9%, trastuzumab – 9%, infliksymab – 8%, epoetin alfa – 6%, insulin glargine – 6%, bevacizumab – 4%, enoxaparin sodium – 4%, epoetin zeta – 4%, etanercept – 4%, follitropin alfa – 4%, teriparatide – 4%, insulin lispro – 2% oraz somatotropin – 2%.

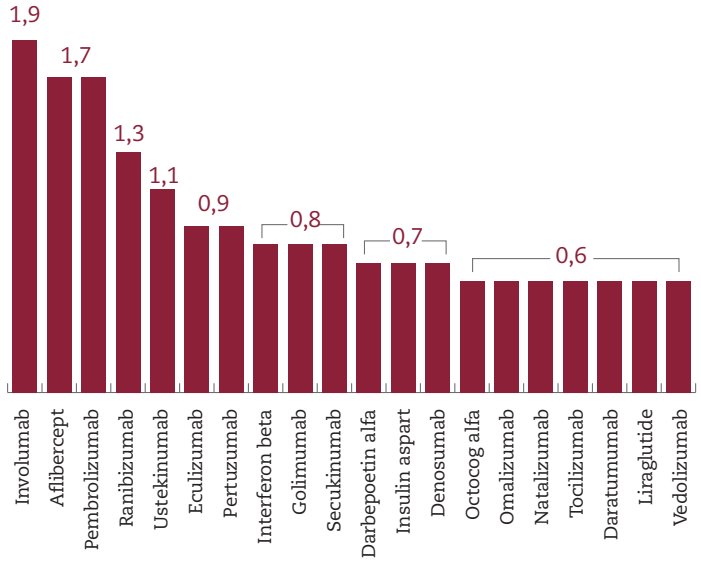
Rycina 2. Odsetek leków biopodobnych do poszczególnych leków biologicznych referencyjnych w liczbie ogółem leków biopodobnych zarejestrowanych w Unii Europejskiej (Opracowanie własne na podstawie danych EMA)



Prognozy szacują wzrost wartości rynku leków biologicznych do 452 miliardów dolarów (388 mld euro) do 2022 r. Według raportu firmy Evaluate Pharma wartość segmentu leków biologicznych w globalnym rynku farmaceutycznym stanowiła 18 proc. w 2010 r., 26 proc. w 2017 r., 28 proc. w 2018 r., a w 2024 r. ma stanowić 32 proc[4].

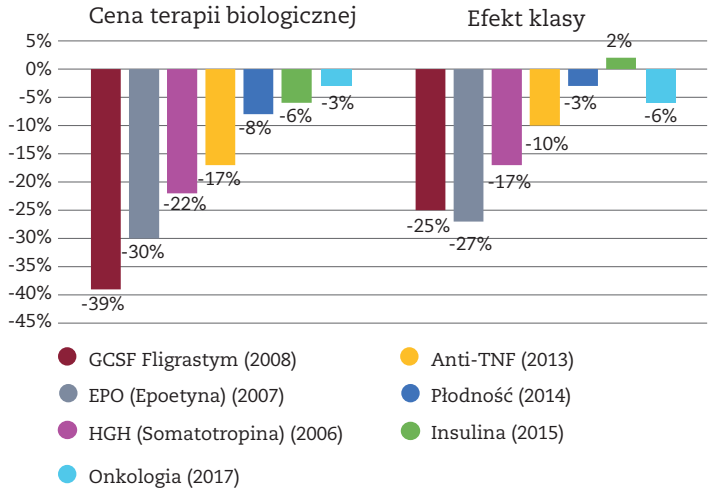
Oczekuje się jednak, że do 2027 r. ok. 80 proc. bieżących wydatków na leki biologiczne będzie podlegało dużej konkurencji poprzez rejestrację nowych leków biopodobnych. Duża i różnorodna grupa producentów – licząca ok. 184 przedsiębiorstw na całym świecie - inwestuje w rozwój i komercjalizację produktów biopodobnych, przy-

Rycina 3. Szacowane oszczędności w okresie 2019-2022 z racji wejścia na rynek leków biopodobnych do następnych 20 leków biologicznych referencyjnych, mld euro (Opracowane na podstawie Generics and Biosimilars Initiative (GaBI))



nosząc z tą inwestycją obietnicę wysokiej jakości terapii biologicznych po niższych kosztach. Globalnie w okresie 2019-2022 oczekiwane są oszczędności minimum 52 mld dolarów (44 mld euro) z racji wejścia na rynek leków biopodobnych do następnych 20 leków biologicznych referencyjnych: aflibercept, daratumumab, darbepoetin alfa, denosumab, eculizumab, golimumab, insulin aspart, interferon beta, involumab, liraglutide, natalizumab, octocog alfa, omalizumab, pembrolizumab, pertuzumab, ranibizumab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab i vedolizumab[5].

Uzasadnieniem jak najszybszego wprowadzania wszystkich zarejestrowanych w UE leków biopodobnych do systemu refundacji publicznej poszczególnych krajów jest zwiększenie konkurencji cenowej, której skutkiem są obniżone ceny efektywne. Siedem analizowanych obszarów terapii z konkurencją biopodobną pokazuje spójny obraz obniżonych średnich cen katalogowych w krajach europejskich (*Rycina 4*). Zwiększona konkurencja wynikająca z wejścia na rynek leków biopodobnych wpływa nie tylko na cenę danego produktu biopodobnego, o którym mowa, ale także na cenę całej klasy produktu. Może to mieć niemal tak duży wpływ na całkowitą cenę rynkową, jak na cenę produktu biopodobnego/referencyjnego. W przypadku Epoetyny w Portugalii spadek cen całego rynku wyniósł –66 proc. Obniżki cen katalogowych różnią się znacznie w Europie w obrębie jednej klasy i między klasami. Zróżnicowanie zmiany ceny za dzień leczenia między klasami jest w dużej mierze zależne od czasu, w jakim leki biopodobne uzyskują dostępność refundacyjną[6]. Kraje mogą również mieć wysokie obniżki cen poprzez niepublikowane mechanizmy podziału ryzyka. Jednak takie redukcje cen nie są widoczne w tym raporcie.



Rycina 4. Zmiana ceny terapii biologicznej za dzień leczenia (I) oraz wydatków na terapię (II) po pierwszym roku po wprowadzeniu leków biopodobnych (źródło: OECD/EU (2018), Health at a Glance) [6]

Cena terapii biologicznej

Chociaż rynek europejski odpowiada za około 90 proc. światowej sprzedaży leków biopodobnych, udział tych leków w poszczególnych terapiach biologicznych pozostaje relatywnie niski[7]. Wynika to z tego, że w całej Europie istnieją znaczące różnice w podejściach do polityki refundacyjnej w zakresie leków biologicznych referencyjnych i biopodobnych. Stosuje się inne zachęty dla zainteresowanych stron do ich stosowania, inny jest poziom edukacji interesariuszy systemowych i świadomość zakresu oszczędności wynikających z wprowadzania leków biopodobnych[8]. Na podstawie analizy penetracji leków biopodobnych do 2015 r. stwierdzono, że w zależności od uwarunkowań analizowanych krajów penetracja leków biopodobnych wyniosła od 81 proc. w Niemczech do 7 proc. w Grecji. Polska zanotowała poziom 55 proc. Głównymi czynnikami wspierającymi penetrację lekami biopodobnymi były: edukacja lekarzy i pacjentów (bezpieczeństwo terapii), liczba wprowadzonych na rynek leków biopodobnych oraz zachęty ze strony płatnika publicznego[9].

Tabela 3. Ramy i wskaźniki jakościowe i ilościowe oceny zrównoważonego rozwoju rynku terapii biologicznych wg IQVIA

Obszary polityki refundacyjnej	Podtyp obszaru	Ramy oceny	Wskaźniki oceny
Dostęp	Dostęp do leków biologicznych	Zwiększenie wykorzystania terapii biologicznych przez refundację leków biopodobnych	Zwiększenie DDD/market share
Otoczenie prawne i wytyczne kliniczne	Dostępność refundacyjna	Czas do pierwszej sprzedaży	Czas od zatwierdzenia EMA do pierwszej sprzedaży pierwszego leku biopodobnego (w miesiącach)
	Wytyczne leczenia	Wytyczne dotyczące leczenia	Pozytywny/ neutralny (cząsteczka)/ negatywny
	Zamiana	Zasady zamiany leku przez lekarza	(nie) egzekwowane/ dozwolone/ inne
	Zasady substytucji	Zasady automatycznego zastępowania leków biologicznych	(nie) egzekwowane/ dozwolone/ inne
Produkt	Bezpieczeństwo i jakość	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa i/ lub kontroli jakości	Liczba ostrzeżeń
	Ciągłość dostaw	Obecność/ brak niedoborów dostaw	Liczba braków
Zachęty	Czynnik pacjenta	Zachęty dla pacjentów	Tak/Nie
	Motywacja dostawcy i przepisującego lek	Funkcjonowanie stawki wynagrodzenia za przepisaną receptę	Tak/Nie
		Finansowe zachęty dla dostawcy	Tak/Nie; specyficzne zachęty
		Stawki dla lekarzy związane z zachętami finansowymi	Tak/Nie
Presja konkurencji	Poziom konkurencji	Penetracja leków biopodobnych	Odsetek leków biopodobnych w obrębie danej substancji biologicznej
	Zasady i dynamika cen	Biopodobna koncentracja konkurencji	odsetek konkurentów zajmujących 90% rynku
		Obowiązkowa polityka obniżki cen dla producenta leku biologicznego	Tak/Nie
		Polityka odniesienia cen na poziomie molekularnym	Tak/Nie
		Erozja cen vs producenci	Odsetek ceny vs. producenci/ twórcy
		Ewolucja cen leków biopodobnych w czasie	Odsetek ceny vs. producenci/ twórcy
		Ewolucja cen leków biopodobnych w czasie	Odsetek obniżki ceny leku biopodobnego
	Mechanizm zakupów	Długość umowy	Miesiące
		Liczba wygranych dostawców	Pojedynczy vs. wielokrotny
		Kryteria wyboru zwycięzcy przetargu poza ceną	Pozytywny/ neutralny/ negatywny dla leków biopodobnych

Źródło: IQVIA Global Consulting Services, 2018.

Przegląd polityk refundacyjnych dotyczących produktów biopodobnych w 24 krajach (20 państw członkowskich UE oraz Islandii, Norwegii, Rosji i Serbii) wykazał, że wiele leków biopodobnych nie było jednakowo dostępnych w całej Europie. Tylko Niemcy były krajem, w którym wszystkie zarejestrowane w UE leki biopodobne były dostępne i finansowane[10]. W zależności od badanego kraju występował nierówny czas od rejestracji leku biopodobnego w UE do dostępności refundacyjnej. Mechanizmy regulacyjne po stronie popytu obejmowały zachęty dla lekarzy do przepisywania leków biopodobnych. Francja zachęca lekarzy do przepisywania co najmniej 20 proc. leków biopodobnych insuliny glargine w opiece ambulatoryjnej. W Belgii leki biopodobne stanowią część limitów lekarzy na przepisywanie tanich leków i zachęca się ich do przepisywania co najmniej 20 proc. leków biopodobnych na leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie. Portugalia wdrożyła zachęty finansowe dla aptek, aby zachęcić do wydawania leków o niższej cenie i określiła udziały w rynku docelowym leków biopodobnych. W Holandii ograniczenia w przepisywaniu leków biologicznych referencyjnych są często częścią porozumień osiągniętych między towarzystwami ubezpieczeniowymi a szpitalami, natomiast ograniczenia budżetowe w szpitalach stanowią bodziec do stosowania leków biopodobnych. We Francji projekt przepisów zezwalających na zastąpienie leków biopodobnych został wprowadzony w 2017 r., ale ogranicza się do rozpoczęcia leczenia u wcześniej nieleczonych pacjentów lub zapewnienia ciągłości u pacjentów wcześniej otrzymujących leki biopodobne.

W systemach refundacji publicznej poszczególnych krajów UE ceny produktów biopodobnych w opiece ambulatoryjnej regulowane są i stanowione na podstawie różnych mechanizmów. W zakresie lecznictwa szpitalnego leki biologiczne są kupowane we wszystkich krajach na podstawie przetargów na poziomie krajowym lub przez poszczególne szpitale[6].

Można stwierdzić, że mechanizmy ułatwiające i zachęcające do stosowania leków biopodobnych są tak stanowione na poziomie europejskim i krajowym, aby leki biopodobne mogły odgrywać większą rolę w zwiększaniu dostępu pacjentów do terapii biologicznych przy jednoczesnym obniżaniu kosztów leczenia. Aby rozwijać zrównoważony rynek leków biologicznych referencyjnych i leków biopodobnych w perspektywie długoterminowej, należy zapewnić stałe korzyści wszystkim zainteresowanym stronom. Wielopłaszczyznowy pogląd na zrównoważony rozwój składa się zatem z różnych elementów, w tym zapewnienia szybkiego i pełnego dostępu pacjenta do terapii biologicznej w danym schorzeniu, decyzji lekarza, dotyczącej wyboru terapii, lepszego zarządzania istniejącymi budżetami opieki zdrowotnej przez płatników, zabezpieczenia zdrowego poziomu konkurencji i podaży oraz bezpieczeństwa i jakości terapii biologicznych. Firma IQVIA opracowała w tym celu ramy i wskaźniki jakościowe i ilościowe oceny zrównoważonego rozwoju rynku terapii biologicznych[1].

Tytułem podsumowania można przedstawić rekomendacje zawarte w raporcie pt. Structural Market Changes Needed in U.S. to Achieve Cost-Savings from Biosimilars[13]. Autorzy analizując sytuację dostępu do leków biopodobnych w Europie stwierdzili, że optymalne wykorzystanie potencjału leków biopodobnych obniży koszty systemu ochrony zdrowia i zwiększy dostęp do terapii biologicznych dla pacjentów. Aby to osiągnąć powinny być spełnione trzy kluczowe warunki:

- Świadomość wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia, że leki biopodobne są bezpieczne i skuteczne[14],
- Zmniejszenie obciążeń administracyjnych dla lekarzy związanych ze stosowaniem leków biologicznych referencyjnych i leków biopodobnych w lecznictwie szpitalnym, ambulatoryjnym i na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej,
- Przygotowanie systemu ochrony zdrowia na jak najszybsze wprowadzanie do refundacji publicznej nowych terapii biologicznych (leków biologicznych referencyjnych) oraz nowych leków biopodobnych.

W pierwszej kolejności oszczędności wynikające z wprowadzania leków biopodobnych powinny być przeznaczane na zwiększenie liczby leczonych pacjentów w ramach obszarów terapeutycznych.

Piśmiennictwo:

1. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment.: IQVIA Global Consulting Services Report, 2018 Dostępne: https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe

2. The Top 15 Drugs by Sales in 2018: Chart. Dostępne: https://topforeignstocks.com/2019/08/21/the--top-15-drugs-by-sales-in-2018-chart/
3. Centrally authorised biosimilar medicines. EMA, 2019 Dostępne: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar
4. EvaluatePharma World Preview 2019, Outlook to 2024 Dostępne: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf
5. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Dostępne: http://www.gabionline.net/
6. OECD/EU (2018), Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/health_glance_eur--2018-en Dostępne: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/2018_healthatglance_rep_en.pdf
7. Brennan, Z. (2018), Unpacking an NEJM Perspective on the Lackluster Biosimilar Uptake in the US, www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/3/unpacking-an-nejm-perspective-on--the-lackluster-bi
8. Roediger, A., B. Freischem and J. Reiland (2017), "What pricing and reimbursement policies to use for offpatent biologicals in Europe? – results fromthe second EBE biological medicines policy survey", Generics and Biosimilars Initiative Journal, Vol. 6/2, pp. 61-78, http://dx.doi.org/10.5639/gabij.2017. 0602.014
9. Rémuzat, C. et al. (2017), "Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe", Journal of market access & health policy, Vol. 5/1, pp. 1272308, http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2016.1272308.
10. Moorkens, E. et al. (2017), "Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview", PLOS ONE, Vol. 12/12, pp. e0190147, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190147
11. Factors Supporting a Sustainable European Biosimilar Medicines Market. GfK for the European Biosimilars Group, a sector group of the European Generic Medicines Association (EGA), 2014 Dostęp w dniu 17.09.2019: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/GfK_Final_Report-_Factors_Supporting_a_Sustainable_European_Biosimilar_Medicines_Market.pdf
12. Towards a sustainable European market for offpatent biologics. Pugatch Consilium for EFPIA, 2019 Dostęp w dniu 17.09.2019: https://www.efpia.eu/media/412909/towards-a-sustainable--european-market-for-off-patent-biologics-pugatch-consilium.pdf
13. Structural Market Changes Needed in U.S. to Achieve Cost-Savings from Biosimilars. Lessons from Europe's Biosimilars Successes: Payer, Physician, and Patient Alignment Will Lower Costs, Increase Access to Biosimilars Dostępne: http://biosimilarsforum.org/PDF/BIosimilars_WhitePaper-final.pdf
14. Cohen HP et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. Drugs. 2018 Mar;78(4):463-478. doi: 10.1007/s40265-018-0881-y. Dostępne: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29500555

Partner raportu:

KRAJOWI PRODUCENCI LEKÓW

© Wydawcą raportu jest Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
Wszelkie prawa zastrzeżone.

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiekolwiek ewentualne decyzje, które zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.

Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi. Zabronione jest kopiowanie i powielanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym wykresów i tabel zawartych w publikacji na jakimkolwiek polu eksploatacji bez pisemnej zgody wydawcy i autorów.

Cytowanie danych zawartych w raporcie powinno zawierać tytuł rozdziału i autora.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie mają charakteru promującego którykolwiek z wymienionych produktów leczniczych.
Zostały użyte jedynie w celach informacyjno-edukacyjnych.