

PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA – VIDIK STROKE, BOLNIKA IN PLAČNIKA

SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS – A HEALTHCARE PROFESSIONAL, A PATIENT, AND A HEALTHCARE PAYER PERSPECTIVE

AVTOR / AUTHOR:

Tomislav Laptoš, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-naslov: tomi.laptos@kclj.si

POVZETEK

Biološka zdravila predstavljajo pomemben del klinične prakse pri zdravljenju najtežjih oblik bolezni, predvsem rakavih in avtoimunskih. Zaradi svoje visoke cene, ki je pogojena z visokimi stroški razvoja, so v sodobne protokole zdravljenja načeloma vključena šele v kasnejših fazah, ko bolezni ni mogoče obvladati samo s klasičnimi, sinteznimi zdravili. Podobna biološka zdravila, za razliko od generičnih zdravil, niso povsem enaka svojim referenčnim, že obstoječim, zdravilom. To je posledica načina pridobivanja in kompleksne proteinske strukture molekule. Podobnost med zdraviloma se dokaže z analiznimi metodami, *in vitro* in *in vivo* testi in klinično študijo. Namen prispevka je osvetliti umestitev v klinično prakso, pojasniti dvome bolnikov zaradi konotacije »biogenerika« in razložiti, kako lahko podobna biološka zdravila ohranijo vzdržnost javnih zdravstvenih sistemov.

KLJUČNE BESEDE:

podobno biološko zdravilo, registracija, vzdržnost zdravstvenih sistemov

ABSTRACT:

Biological medicines play a key role in managing and treating several serious diseases, mainly in oncology and autoimmunity. Due to their high price dictated by research and development costs their implementation in clinical schemes is fairly late, usually when the disease cannot be controlled by small, synthetic drugs. Because of their complex protein structure and production procedures similar biological medicinal products (biosimilars) are not identical to their reference that is already existing medicines. The similarity of both medicines is proven by analytical methods, *in vitro* and *in vivo* tests and clinical studies. The aim of the article is to highlight the implementation into clinical practice, evaluate the patients' doubts due to connotation of »biogenerics« and explain how biosimilars can maintain the sustainability of public healthcare systems.

KEY WORDS:

similar biological medicinal product, biosimilar, authorisation, sustainability of public healthcare systems

1 UVOD

Za biološka zdravila po najbolj strogi zakonski definiciji veljajo tista, ki kot učinkovino vsebujejo biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme (1). Čeprav v tem smislu lahko kot biološka zdravila štejemo tudi biološka zdravila, pridobljena s sintezo in izolacijo, se v klinični praksi izraz biološka zdravila uporablja za zdravila, pridobljena po postopku genskega inženiringa, t.i. biotehnološka zdravila. Večino sodobnih bioloških zdravil predstavljajo monoklonska protitelesa na področju onkologije, zdravljenja avtoimunskih bolezni in preobčutljivostnih reakcij, kakor tudi rastni faktorji, epoetini in humane granulocitne kolonije stimulirajoči faktorji (G-CSF). Prvo monoklonsko protitelo, muromonab-CD3, se je na trgu pojavilo že leta 1986 (2), filgrastim pa leta 1991 (3). Iztek patentne zaščite za določene učinkovine v Evropski uniji je omogočil registracijo prvih podobnih bioloških zdravil med letoma 2006 in 2009, občuten porast števila novih registriranih podobnih bioloških monoklonskih protiteles pa pričakujemo v naslednjih letih, saj je bilo leta 2012 v vseh fazah kliničnih raziskav 73 podobnih bioloških monoklonskih protiteles, od tega devet v tretji fazi (4).

ALI STE VEDELI?

- Prva podobna biološka zdravila je Evropska agencija za zdravila odobrila leta 2006.
- Trenutno je v vseh fazah kliničnih raziskav 73 podobnih bioloških zdravil z monoklonskimi protitelesi.

2 VIDIK STROKE

Podobna biološka zdravila imajo na prvi pogled precej podobnosti z generičnimi zdravili, vendar z izjemo dejstva, da je njihov prihod na trg možen šele po poteku zaščite za že obstoječe zdravilo, z njimi pravzaprav nimajo veliko skupnega. Slednje je razvidno že iz definicije Evropske agencije za zdravila (EMA), ki pravi, da »je podobno biološko zdravilo biološko zdravilo, ki je razvito tako, da je podobno obstoječemu biološkemu zdravilu (»referenčnemu zdravilu«) in da

»podobna biološka zdravila ne pomenijo isto kot generična zdravila, ki imajo enostavnejšo kemično zgradbo in za katera se šteje, da so enaka svojim referenčnim zdravilom« (5). Sodobna biološka zdravila so namreč kompleksne proteinske molekule, velikostnega razreda od 18 kDa (epoetini, filgrastim) do 150 kDa (monoklonska protitelesa razreda Ig G), ki so v procesih post-translacijskih sprememb pogosto glikozilirana ali kemijsko modificirana (npr. certolizimab pegol (6)). Za razliko od malih kemijskih molekul, kjer za identifikacijo zadoščajo npr. UV, VIS in masna spektrometrija ter jedrska magnetna resonanca, je nabor metod za identifikacijo bioloških molekul širši in vključuje kompleksne metode kot so poliakrilamidna gelska elektroforeza, peptidno in glikansko mapiranje, encimskoimunski test in podobne (7). Zdravilni učinkovini v podobnem biološkem zdravilu in njegovem referenčnem zdravilu sta v osnovi enaki biološki učinkovini, med katerima pa se lahko pojavijo manjše razlike zaradi njune kompleksne narave in metod proizvodnje. Tako kot pri referenčnem zdravilu je med različnimi serijami tudi pri podobnem biološkem zdravilu prisotna določena raven naravne spremenljivosti (5).

Proizvajalec mora v postopku pridobivanja dovoljenja za promet regulatornemu organu (v Evropski uniji je to EMA) predložiti popolno dokumentacijo o kakovosti s študijo primeljivosti svojega in referenčnega zdravila (8), neklinične podatke z *in vitro* in *in vivo* testi ter klinične podatke, primerljive vlogi originatorskega izdelka z ustrežno klinično študijo (9, 10). Na področju Evropske unije je registracija možna samo preko centraliziranega postopka. Po podatkih enega od proizvajalcev traja razvoj podobnega biološkega zdravila od 7 do 8 let, ocena stroškov pa znaša med 50 in 200 milijoni € (11).

Pri Evropski agenciji za zdravila je trenutno registriranih 12 podobnih bioloških zdravil s somatotropinom, filgrastimom in epoetini (Preglednica 1).

3 VIDIK BOLNIKA

Literaturni podatki kažejo, da se bolniki sicer zavedajo, da so klasična generična zdravila enako varna v primerjavi z originatorskimi ob precej nižji ceni, vendar samo dobra tretjina raje jemlje generično kot originatorsko zdravilo (12). Izkušnje, ki smo jih v Sloveniji dobili ob uvedbi medsebojno zamenljivih



Preglednica 1: Podobna biološka zdravila z dovoljenjem za promet pri Evropski agenciji za zdravila (19)
Table 1: European Medicines Agency approved biosimilars (19)

Učinkovina	Lastniško ime	Datum odobritve	Terapevtsko področje
epoetin alfa	Abseamed®	28.08.2007	Anemija
	Binocrit ¹ ®	28.08.2007	Rak
	Epoetin Alfa Hexal®	28.08.2007	Kronična ledvična odpoved
epoetin zeta	Retacrit®	18.12.2007	Anemija Avtologna transfuzija krvi
	Silapo®	18.12.2007	Rak Kronična ledvična odpoved
filgrastim	Biograstim®	15.09.2008	Rak Presaditev krvotvornih matičnih celic Nevtopenija
	Filgrastim Hexal®	06.02.2009	
	Nivestim®	08.06.2010	
	Ratiograstim®	15.09.2008	
	Tevagrastim®	15.09.2008	
Zarzio®	06.02.2009		
somatropin	Omnitrope®	12.04.2006	Pritlikavost Prader-Willijev sindrom Turnerjev sindrom

¹ Nima odobrene indikacije raka.

zdravil, tudi kažejo, da je določen del bolnikov in splošne javnosti prepričan, da gre v primeru generičnih izdelkov za zdravila slabše kakovosti, ki so manj učinkovita in varna. Del te percepcije temelji na razliki v ceni, saj so generična zdravila, kakor tudi že registrana podobna biološka zdravila, praviloma cenejša od svojih originatorskih oziroma referenčnih zdravil. Bolniki se praviloma namreč ne zavedajo, da za kakovost, varnost in učinkovitost zdravila jamčijo regulatorni organi in proizvajalec, cena pa je povezana s stroški razvoja, zdravstveno politiko posamezne države in marketinško strategijo posameznega imetnika dovoljenja za promet.

Zaradi vpliva na kakovost življenja, ki jo prinese uvedba biološkega zdravila, npr. pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi, in visoke cene le-teh, je pričakovati, da bo uvedba podobnih bioloških zdravil z monoklonskimi protitelesi pri določenem delu bolnikov povzročila dvome in bojzani o vplivu na njihovo bolezen. Posebej bodo izpostavljeni bolniki, kjer njihove bolezni ni bilo možno obvladati z enim biološkim zdravilom ali pa je bilo po začetnem izboljšanju stanja le-to zaradi neučinkovitosti zamenjano. Vloga zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo v procesu uporabe zdravila, predvsem zdravnika ob predpisu in farmacevta ob izdaji je, da bolnika seznanijo s konceptom podobnega biološkega zdravila in mu na razumljiv način razjasnijo morebitne dvome in pomisleke. Bolniku je potrebno poudariti, da zdravilo na trg ne more vstopiti, če nima dokazane ne samo kakovosti in varnosti, ampak v primeru podobnih bioloških zdravil tudi učinkovitosti, kar se po-

trdi s klinično študijo (9, 10). Zanimarjiv ni niti podatek, da lahko razvoj podobnih bioloških zdravil zaradi relativno visokih stroškov financirajo samo večja farmacevtska podjetja.

ALI STE VEDELI?

- Razvoj podobnega biološkega zdravila traja od 7 do 8 let in stane med 50 in 200 milijoni €.
- Za pridobitev dovoljenja za promet mora proizvajalec izvesti primerjalno klinično študijo z referenčnim zdravilom.

Z omenjenimi pristopi je možno izboljšati zavzetost za zdravljenje (13), kar izboljša tako klinične, humanistične kot tudi ekonomske vidike zdravljenja in lahko pomembno vpliva na finančno vzdržnost zdravstvenega sistema. Posredni stroški, kot so hospitalizacije in bolniške odsotnosti, so v Sloveniji v večjem delu financirani iz istih virov kot sama terapija.

4 VIDIK PLAČNIKA

Podatki o stroških za zdravila, predpisana v breme Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) in prostovoljnih zava-

rovalnic kažejo, da se skupni izdatki za zdravila umirjajo oziroma v letih 2011 in 2012 celo padajo, narašča pa delež stroškov za draga zdravila. Ta ZZZS definira kot zdravila, pri katerih stroški na letni ravni presegajo 2000 € na osebo in vključuje predvsem sodobna biološka zdravila. V letu 2011 je delež le-teh znašal 19,2 %, v letu 2012 pa že 21,5 % oz. skoraj 96 milijonov €. Rast je posledica vstopa novih inovativnih zdravil in povečanja števila bolnikov, ki omejena zdravila prejema (14).

Ocenjujejo, da naj bi na svetovnem nivoju poraba vseh bioloških zdravil do leta 2015 narasla na približno 190 do 200 milijard dolarjev v primerjavi s 138 milijardami v letu 2010, spremenil pa se bo tudi delež podobnih bioloških zdravil. Prodaja teh je v letu 2010 znašala 311 milijonov dolarjev, kjer so približno enake deleže dosegali epoetini, filgrastim in somatropin (42 %, 33 % in 25 %), v letu 2015 pa naj bi prodaja dosegla 2,5 milijard dolarjev, od katerih bo okoli 70 % na novo registriranih podobnih bioloških zdravil (15). Do leta 2020 naj bi bil trg podobnih bioloških zdravil vreden že okoli 20 milijard dolarjev, predvsem zaradi povečane prodaje na trgih Srednje in Južne Amerike (4).

Globalni trendi bodo imeli vpliv tudi na slovenski zdravstveni sistem, in sicer lahko pričakujemo, da se bo trend naraščanja porabe bioloških in podobnih bioloških zdravil nadaljeval. Z namenom zagotavljanja vzdržnosti zdravstvenega sistema in dostopnosti bolnikov do sodobnih zdravil bo neizbežno, da bodo tako obstoječa kot tudi prihajajoča podobna biološka zdravila zaradi nižje cene zavzela določen del trga. Primerjava cen določenih referenčnih in podobnih bioloških zdravil (Preglednica 2) namreč kaže, da so slednja pri različnih odmerkih od 10 do 30 % cenejša, temu oblikovanju cen pa bodo verjetno sledila tudi podobna biološka monoklonska protitelesa. Celltrion je tako že napo-

vedal, da bodo njihov izdelek z infliksimabom 30 % cenejši od referenčnega biološkega zdravila (16), kar lahko ob podobnih odločitvah drugih proizvajalcev v absolutnih številkah pomeni velike prihranke za zdravstveni sistem.

ALI STE VEDELI?

- Podatki o trenutno registriranih podobnih bioloških zdravilih kažejo, da so le-ta do 30 % cenejša ob svojih referenčnih zdravilih.
- Globalni trg podobnih bioloških zdravil naj bi bil leta 2020 vreden 20 milijard dolarjev.

5 IZMENIČNA UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Vprašanje, ki bo vplivalo na oblikovanje zdravstvenih politik, strokovnih smernic in ki predvsem pri bolnikih že zbuja določene pomisleke, je izmenična uporaba bioloških zdravil – podobnega biološkega in referenčnega zdravila – t.i. preklap. Enoličnega odgovora, ali je upravičeno in dopustno referenčno zamenjati s podobnim biološkim zdravilom trenutno še ni, kljub temu pa usmeritve regulatornih organov ne kažejo v prid zamenljivosti. Evropska agencija za zdravila tako navaja, da kot regulatorni organ »podobna biološka zdravila ocenjujejo za namene odobritve dovoljenja za promet in da ocene agencije ne vključujejo priporočil glede tega, ali se podobno biološko zdravilo lahko uporablja izmenično s svojim referenčnim zdravilom« (5). Podobno je stališče FDA, ki zamenljivost med referenčnim in podobnim biološkim zdravilom sicer dopušča, vendar usmeritve na-

Preglednica 2: Razlike v cenah določenih podobnih bioloških in referenčnih zdravil iz Centralne baze zdravil na dan 21.07.2013 (20)

Table 2: Price difference of several biosimilars and reference medicines on Slovenian market on 21st July 2013 (20)

Referenčno zdravilo		Podobno biološko zdravilo		Razlika v ceni	
Lastniško ime	Cena [€]	Lastniško ime	Cena [€]	[%]	
Eporex [®] 3000 IE 6x ^a	110,93	Binocrit [®] 3000 IE 6x ^a	96,26	13	
Eporex [®] 5000 IE 6x ^a	188,06	Binocrit [®] 5000 IE 6x ^a	160,11	15	
Eporex [®] 10000 IE 6x ^a	381,93	Binocrit [®] 10000 IE 6x ^a	282,73	26	
Eporex [®] 30000 IE 1x ^a	188,06	Binocrit [®] 30000 IE 1x ^a	141,63	25	
Neupogen [®] 300 mcg 1x ^b	69,78	Zarzio [®] 30 MIE 1x ^b	54,21	22	
Neupogen [®] 480 mcg 1x ^b	110,22	Zarzio [®] 48 MIE 1x ^b	85,51	22	

a – epoetin alfa

b - filgrastim

rekujejo posredovanje podatkov večjega števila bolnikov v postmarketinški fazi (17, 18).

6 SKLEP

Biološka zdravila imajo pri zdravljenju za zdravstvene sisteme finančno obremenilnih bolezni, kot so rakave in avtoimunske, vedno večjo vlogo, zato ne preseneča interes velikega števila farmacevtskih družb, ki že tržijo ali imajo v različnih fazah razvoja podobna biološka zdravila. Ta se od klasičnih, sinteznih, generičnih zdravil razlikujejo predvsem v stroških razvoja, zahtevnosti analiznih metod za dokazovanje podobnosti z referenčnim zdravilom kot tudi kompleksnejšo registracijsko dokumentacijo, ki vključuje klinično primerjalno študijo na bolnikih. Zaradi naštetega je pri Evropski agenciji za zdravila možna registracija samo po t.i. centraliziranem postopku. Vloga zdravstvenih delavcev je zaradi konotacije »generičnega« biološkega zdravila pri predpisovanju in izdajanju za izboljšanje zavzetosti za zdravljenje še posebej pomembna. Podobna biološka zdravila bodo v prihodnosti zaradi nižje cene v primerjavi z referenčnimi zdravili ob rastočih stroških za vsa biološka zdravila imela pomembno vlogo pri obvladovanju izdatkov za zdravila in vzdržnosti zdravstvenega sistema kot takega.

7 LITERATURA

- Uradni list Republike Slovenije št. 001-22-38/06. Zakon o zdravilih. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266>. Dostop: 21-07-2103
- Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. *J Transpl Coord* 1996; 6 (3): 109-19.
- Herman AC, Boone TC, Lu HS. Characterization, formulation, and stability of Neupogen®(Filgrastim), a recombinant human granulocyte-colony stimulating factor. *Formulation, Characterization, and Stability of Protein Drugs: Case Histories*: Springer; 2002. p. 303-28.
- Dalgaard K, Evers M, Santos da Silva J. Insight into Pharmaceuticals and Medical Products: Biosimilar seven years on: Where are we and what's next?: McKinsey&Company. 2013.
- European Medicines Agency: Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf. Dostop: 22-07-2013
- Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan B et al. Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNF α , improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Int J Colorectal Disease* 2008; 23 (3): 289-96.
- Štrukelj B, Kos J. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. In: *Biološka zdravila: od gena do učinkovine*. Slovensko farmacevtsko društvo; 2007: 4-24.
- European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c-Productspecificbiosimilarguidelines. Dostop: 22-07-2013
- European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c-Productspecificbiosimilarguidelines. Dostop: 22-07-2013
- European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf. Dostop: 21-07-2013
- Sandoz. Biosimilar Development. <http://www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars/development.shtml>. Dostop: 22-07-2013
- Shrank WH, Cox ER, Fischer MA et al. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28 (2): 546-56.
- Antolič R, Polič M, Stanovnik L et al. Interes za zdravljenje z zdravili. *Med Razgl* 2012; 51 (S1):1-5.
- Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Poslovno poročilo za leto 2012. <http://www.zzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/o/B65EB118EAC3DF54C1257B1D003281DE?OpenDocument>. Dostop: 02-08-2013
- The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015: IMS Institute for Healthcare Informatics. 2011.
- EU regulators give landmark backing to Remicade biosimilars. http://www.fiercebitech.com/story/eu-regulators-give-landmark-backing-remicade-biosimilars/2013-06-28?utm_medium=nl&utm_source=internal. Dostop: 22-07-2013
- Chow S-C, Ju C. Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products under the Biologics Price Competition and Innovation Act. *Gabi J* 2013; 2 (1): 20-5.
- DiLiberti CE. Biosimilar Interchangeability: Practical Considerations. National Biotechnology Conference 2013.
- European Medicines Agency: Approved Biosimilars. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit. Dostop: 21-07-2013
- Centralna baza zdravil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 21-07-2013