

BIOLOŠKA IN PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA – KAKO IZMERITI PODOBNOST?

BIOLOGICALS AND BIOSIMILARS – HOW TO MEASURE SIMILARITY?

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Andreja Čufar, mag. farm., spec.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andreja.cufar@kclj.si

1 GLOBALNI TRG BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Medtem ko se trg konvencionalnih sinteznih zdravil krči, poraba bioloških zdravil v svetu strmo narašča. Po ocenah IMS Health bodo leta 2017 biološka zdravila skupaj s podobnimi biološkimi zdravili predstavljala že 19 do 20 %

POVZETEK

Biološka zdravila predstavljajo v zadnjih desetletjih najhitreje rastoč del trga zdravil. Med njimi jih je največ namenjeno zdravljenju redkih bolezni. Stroški za biološka zdravila naraščajo izjemno hitro, zato je obvladovanje tega stroška poseben izziv tako za vodstva bolnišnic kot tudi za plačnika. Drastičnemu povečanju stroškov za zdravila so še posebej podvržena nekatera terapevtska področja, ki so bila s tega vidika do nedavnega razmeroma neproblematična, na primer dermatologija in okulistika. Prihod podobnih bioloških zdravil omogoča ustvarjanje konkurence in s tem vpliva na zniževanje cen tudi originalnih bioloških zdravil. Vendar pa se tako zdravstveni strokovnjaki, kot tudi regulatorni organi in plačniki zdravil po vsem svetu ukvarjajo z vprašanjem, do kakšne mere lahko podobna biološka zdravila obravnavamo kot nadomestek za njihove inovativne različice. Mnenja deležnikov so pogosto zelo različna, argumenti, na katerih ta mnenja slonijo, pa zaradi omejenih izkušenj in sorazmerno kratkega obdobja uporabe, šibko podprta z na dokazih temelječo klinično prakso.

ABSTRACT

Biologicals are the fastest growing part of pharmaceutical market in last decades. The majority of new biologicals are orphan drugs. The steeply rising costs for biologicals remain the constant concern of hospitals' managements and of the payers as well. There are some therapeutic fields like dermatology and ophthalmology where the problem of growing medications costs after the introduction of biologicals is especially prominent. Biosimilars, coming to the market, create a more competitive environment where originators are forced to decrease the prices. Nevertheless, the question of interchangeability of the biologicals and their biosimilar counterparts is one of the hottest topics among the health care providers, the payers, the regulatory bodies and pharmaceutical industry. Their diverse opinions mainly base on theoretical backgrounds and knowledge that has limited evidence based clinical practice proofs.

celotnega trga zdravil. Delež podobnih bioloških zdravil med vsemi biološkimi zdravili bo predvidoma naraščal zadržano in bo leta 2017 znašal le 2 – 5 %, pri čemer se bodo podobna biološka zdravila bistveno hitreje uvajala na razvijajočih se farmacevtskih trgih v primerjavi z razvitimi (1). IMS Health je uvedel posebno, z industrijo usklajeno klasifikacijo bioloških zdravil (slika 1), v kateri je upoštevan tudi različen regulatorni status podobnih bioloških zdravil v razvitem svetu v primerjavi z državami v razvoju in neoriginalna zdravila deli na podobna biološka zdravila in t.i. neoriginalna biološka zdravila (2). Za razliko od podobnih bioloških zdravil, ki so pridobila dovoljenje za promet po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, so neoriginalna biološka zdravila tiste kopije inovativnih bioloških zdravil, ki niso pridobile dovoljenja po takih posebnih postopkih in so značilne za t.i. razvijajoče se trge zdravil.

V svetu med biološkimi zdravili najhitreje narašča poraba monoklonskih protiteles in insulina (1). Med zdravili za zdravljenje redkih bolezni je bilo že leta 2009 kar 64,3 % bioloških zdravil, njihov delež pa je v skupini zdravil za redke bolezni tudi najhitreje naraščal (3). Glede na terapevtsko področje je trenutno v razvoju daleč največ zdravil za zdravljenje raka (105), vključno s krvnimi raki (65) ter zdravil za zdravljenje genetsko pogojenih bolezni (85) (4).

2 PORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL V UKC LJUBLJANA

Slovenijo prištevamo med države z dobro razvitim zdravstvenim sistemom, za katerega je značilna tudi dobra dostopnost do zdravil, vključno z biološkimi. Zato ni presenečenje, da je rast porabe bioloških zdravil podobna kot v drugih razvitih sistemih. Tako je v UKC Ljubljana delež porabe bioloških zdravil med vsemi zdravili v letu 2012 znašal 33 %, v letu 2013 je ta delež narasel na 39 %, v letu 2014 pa že na 43 %, kar prikazuje graf 1.

Slika je popolnoma drugačna, če prikažemo porabo bioloških zdravil po številu odmerkov, saj ta vsa tri leta znaša le okoli 0,6 %.

Prihod bioloških zdravil je zlasti na nekaterih terapevtskih področjih, za katera je bila v preteklosti značilna sorazmerno nizka poraba zdravil, povzročil drastično povečanje stroškov za zdravila. Tako je področje dermatologije, kjer so se z biološkimi zdravili pokazale nove možnosti zdravljenja psoriaze, področje presnovnih bolezni z uvedbo biotehnoloških encimov za nadomeščanje v primeru prirojenih pomanjkljivosti in področje oftalmologije

BIOLOŠKA ZDRAVILA	
Biološka zdravila	Podoben biološki zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
	Biološko zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
	Podoben biološki zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
	Biološko zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
Neoriginalna biološka zdravila	Podoben biološki zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
	Biološko zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
	Podoben biološki zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.
	Biološko zdravilo Biološko zdravilo, ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem, in ki je bilo pridobeno po posebnih postopkih, kot jih na primer določajo regulatorni organi v EU, ZDA in na Japonskem.

Slika 1: Klasifikacija bioloških zdravil – prirejeno po IMS Health
 Figure 1: Classification of biologics – adapted from IMS Health





Graf 1: Delež porabe bioloških zdravil med vsemi zdravili v UKC Ljubljana v letih 2012 – 2014

Graph 1: Cost of biological medicines compared to total medicines cost in UMC Ljubljana for years 2012 - 2014



Graf 2: Poraba bioloških zdravil na Očesni kliniki UKC Ljubljana v obdobju 2012 do 2014

Graph 2: Cost for biological medicines in Ophthalmologic clinic of UMC Ljubljana between 2012 and 2014

z biološkimi zdravili za zdravljenje degeneracije makule. Graf 2 prikazuje porabo bioloških zdravil na Očesni kliniki UKC Ljubljana v letih 2012 do 2014, kjer je bil porast najbolj izrazit tudi zaradi odločitve Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije za vključitev bioloških zdravil za zdravljenje degeneracije makule na seznam B.

razlik med biološkimi zdravili in malimi sintezniimi molekulami, pa so regulatorni organi pri izdajanju dovoljenj za promet podobnim biološkim zdravilom navzlic velikim pričakovanjem predvsem plačnikov, bistveno bolj zadržani.

3 REGULATORNI VIDIK ZAMENLJIVOSTI BIOLOŠKIH IN PODOBNIH BIOLOŠKIH ZDRAVIL

Prav sistemski ukrepi, kot so na primer odločitve plačnika, imajo velik vpliv na obseg in vrsto porabe zdravil. Podobno kot pri sinteznih zdravilih so se z iztekom patentne zaščite inovativnim biološkim zdravilom na trgu pojavile njihove neoriginalne različice. Zavedajoč se pomembnih objektivnih

3.1 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V EU

Evropska agencija za zdravila (EMA) je bila na tem področju v svetovnem merilu najbolj napredna, saj je že leta 2005 sprejela smernico, v kateri je ugotovila, da načela za ugotavljanje podobnosti z referenčnim zdravilom, ki se uporabljajo pri generikih, na področju podobnih bioloških zdravil niso primerna (5). Omenjeno smernico je oktobra 2014 nadomestila nova, v kateri je EMA ponovno poudarila, da dokazana podobnost z referenčnim zdravilom, ki jo regulatorni organ preveri oz. potrdi z namenom izdaje dovoljenja za promet ne vključuje priporočila, da sta podobno biološko zdravilo in referenčno zdravilo medsebojno zamenljivi. Slednje EMA prepušča nacionalnim regulatornim

organom (6). Pristop biološke podobnosti, katerega načela je EMA uvedla z navedenima smernicama, temelji na dejstvu, da t. i. generični pristop z dokazovanjem bioekvivalence v primeru podobnih bioloških zdravil ne zadošča za dokazovanje podobnosti na področju kompleksnih bioloških zdravil. V procesu dokazovanja biološke podobnosti mora proizvajalec biti sposoben natančno obrazložiti, kako posamezna razlika v tehnološkem postopku vpliva na končni produkt. Dokazovanje biološke podobnosti je zato možno le na zelo čistih snoveh, ki jih je mogoče zelo natančno ovrednotiti.

3.2 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V ZDA

V Združenih državah Amerike je tamkajšnja Uprava za hrano in zdravila (FDA) uveljavila dve stopnji podobnosti z referenčnim biološkim zdravilom. V primeru podobnega biološkega zdravila mora biti le-to dovolj podobno referenčnemu, da kljub majhnim razlikam pri klinično neaktivnih sestavinah ni klinično pomembnih razlik med podobnim biološkim zdravilom in referenčnim zdravilom kar zadeva varnost, čistoto in učinkovitost. Medsebojno zamenljivo biološko zdravilo pa je tisto, ki je dokazano podobno referenčnemu in pri katerem lahko pričakujemo enak klinični izid, kot pri referenčnem zdravilu, če ga uporabimo pri kateremkoli pacientu. Poleg tega mora medsebojno zamenljivo biološko zdravilo dokazati, da pri več kot enkratni aplikaciji tveganje v smislu varnosti ali zmanjšane učinkovitosti v primeru zamenjave ali večkratnega preklapljanja z referenčnim zdravilom ni večje, kot če takega preklapljanja ali zamenjave ne bi bilo (7). Trenutno je edino podobno biološko zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet pri FDA filgrastim proizvajalca Sandoz (8). Zdravilo je opredeljeno kot podobno biološko zdravilo in ne medsebojno zamenljivo.

3.3 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V AVSTRALIJI

Stališče avstralskega regulatornega organa (TGA – Therapeutic Goods Administration) je, da biotehnološki proizvodi niso sestavljeni iz ene, čiste snovi, pač pa so vedno zapletene, mikroheterogene mešanice izooblik želenne substance. Medtem ko imajo podobna biološka zdravila nekatere konceptualne vzporednice z generičnimi zdravili, pa njihova kompleksnost in mikroheterogenost pomeni, da se načela, ki so pomembna za vrednotenje in uporabo generičnih zdravil, ni mogoče preprosto projicirati na podobna biološka zdravila (9). Podobno biološko zdravilo

je različica že registriranega biološkega zdravila z dokazano podobnostjo v fizikalno-kemijskih, bioloških in imunoloških lastnostih, podobno učinkovitostjo in varnostjo, kar temelji na celoviti analizi primerljivosti. Majhne razlike med podobnimi biološkimi zdravili lahko privedejo do razlik v kliničnem odzivanju, zlasti v imunogenih učinkih. Zamenjava biološkega s podobnim biološkim zdravilom ali obratno mora potekati le pod nadzorom lečečega zdravnika. Sicer pa je avstralska agencija za zdravila prevzela v svojo zakonodajo številne smernice EMA.

3.4 PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA V KANADI

Glede na definicijo kanadske pristojne institucije za zdravila so biološka zdravila pridobljena preko metabolne aktivnosti živih organizmov in so običajno bistveno bolj spremenljiva in strukturno zapletena kot kemično sintetizirana zdravila (10). 'Health Canada' uporablja izraz »subsequent entry biologic: SEB« za biološko zdravilo, ki vstopa na trg po različici zdravila predhodno odobrenega v Kanadi in z izkazano podobnostjo z referenčnim biološkim zdravilom. Izraz SEB je bil izbran kot alternativa izrazu »biogenerik« ali »generično biološko zdravilo« zato, da bi jasno razlikovali med zakonodajnim postopkom (in lastnostmi izdelka) za SEB in zakonodajnim postopkom, ki se trenutno uporablja za generična sintezna zdravila. SEB niso »generična biološka zdravila« in mnoge značilnosti, povezane s postopkom odobritve in tržno uporabo za generična zdravila se ne uporabljajo za SEB. Za razliko od stališč EMA in FDA izraz SEB tudi ne vključuje koncepta klinične podobnosti (11). Naravo, resnost in pogostost neželenih učinkov je treba primerjati med SEB in referenčnim biološkim zdravilom (10). Dokazi morajo temeljiti na podatkih o varnosti zadostnega števila bolnikov, ki so bili zdravljeni v sprejemljivem časovnem obdobju. Treba si je prizadevati, da se zagotovi, da primerjalne klinične raziskave vključujejo zadostno število bolnikov, zdravljenih v sprejemljivem časovnem obdobju, da se lahko odkrije pomembne razlike v varnosti med SEB in referenčnim biološkim zdravilom. Izdaja dovoljenja za promet SEB ni priznavanje farmacevtske ali terapevtske enakovrednosti z referenčnim biološkim zdravilom. Sčasoma lahko tako proizvajalec SEB kot proizvajalec referenčnega biološkega zdravila uvedeta lastne neodvisne spremembe v proizvodnji, kar lahko povzroči razlike, ki vplivajo na proizvod. Iz tega razloga 'Health Canada' ne podpira avtomatskega zamenjevanja SEB z referenčnim biološkim zdravilom in priporoča, da se zdravniki odločajo o terapevtski zamenjavi samo na podlagi dobro informirane odločitve.



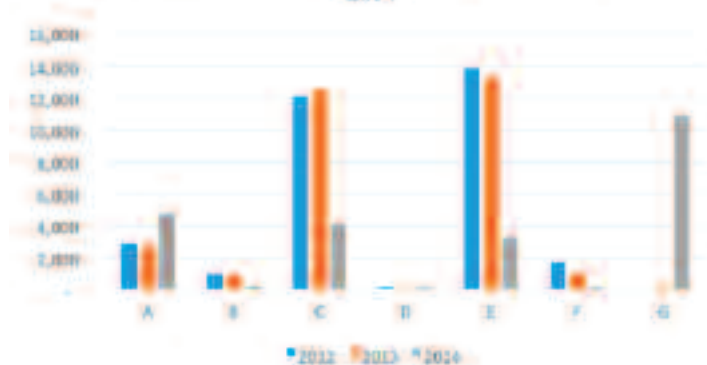
4 BIOLOŠKA ZDRAVILA IN JAVNI RAZPISI

Javna naročila za zdravila sodijo med najbolj učinkovite ukrepe za zniževanje stroškov za zdravila, obenem pa izrazito vplivajo na vrsto in obseg porabe zdravil. Številne zdravstvene zavarovalnice so pripravljene pokriti le stroške za najcenejšo različico izmed enakovrednih zdravil. V primeru generičnih sinteznih zdravil in njihovih referenčnih inovativnih zdravil izbira na javnem razpisu tako pomeni tudi avtomatično zamenjevanje biološko ekvivalentnih zdravil glede na edini kriterij – ceno zdravila. V primeru podobnih bioloških zdravil in njihovih referenčnih bioloških zdravil se zato postavlja vprašanje načina izvedbe javnega razpisa, ki bi moral upoštevati stališča regulatornih organov glede njihovega medsebojnega zamenjevanja.

Evropsko združenje proizvajalcev bioloških zdravil Europabio je pripravilo obsežno analizo izvajanja javnih

razpisov v različnih državah in ob sprejetju nove evropske direktive v zvezi z javnimi naročili pripravilo priporočila glede javnih naročil za biološka zdravila (12). Tako naj bi javna naročila odražala potrebe bolnikov in zdravniku v dogovoru s pacientom omogočala svobodno izbiro terapije ter nadaljevanje te terapije z izbranim zdravilom. Javna naročila naj bi upoštevala posebnosti biotehnološko proizvedenih zdravil, poleg cene pa bi bilo treba upoštevati še druge kriterije. Postopki javnega naročanja naj bi spodbujali konkurenco in uvajanje novosti. Javna naročila, ki omogočajo izbiro večjega števila ponudnikov so zato primernejša od tistih, pri katerih celotno naročilo dobi samo ponudnik z najnižjo ceno. Na ta način je tudi omogočeno, da bolniki obdržijo zdravilo, ki jim ga je zdravnik prvotno uvedel. Javna naročila naj bi bila oblikovana tako, da ne predpostavljajo medsebojne zamenljivosti zdravil, če ta ni bila dejansko dokazana. Pri izbiri bi bilo treba poleg cene upoštevati tudi druge kriterije, kot so zanesljivost, sposobnost zagotavljanja nemotene preskrbe trga, postopki pa morajo zagotavljati tudi popolno preglednost.

Poraba različnih epoetinov v UKCL po količini, 2012 - 2014



Graf 4: Poraba različnih epoetinov (A-G) v UKC Ljubljana v obdobju 2012 – 2014 po številu odmerkov
Graph 4: Consumption of epoetins of different brands (A-G) in UMC Ljubljana between 2012 and 2014 in number of vials

Poraba različnih epoetinov v UKCL po vrednosti, 2012 - 2014



Graf 4. Poraba različnih epoetinov (A-G) v UKC Ljubljana v obdobju 2012 – 2014 po vrednosti
Graph 4: Consumption of epoetins of different brands (A-G) in UMC Ljubljana between 2012 and 2014 in €

V Sloveniji je Ministrstvo za zdravje izvedlo javni razpis za določene skupine zdravil za bolnišnice. Med temi skupinami zdravil so bila tudi nekatera biološka zdravila, kot so epoetini, filgrastim, folikle stimulirajoči hormoni. Stroški za epoetine so se v UKC Ljubljana v letu 2014 zmanjšali za četrtno v primerjavi z letom 2012, vendar se je tudi poraba v številu odmerkov v enakem obdobju zmanjšala za četrtno. Zaradi načina izvedbe javnega naročila pa se je pomembno spremenilo tudi razmerje porabe med različnimi epoetini. Grafa 3 in 4 prikazujeta gibanje porabe različnih epoetinov (označeni so s črkami) po številu odmerkov (graf 3) in po vrednosti (graf 4).

5 SKLEP

Biološka zdravila so na področje farmakoterapije prinesla predvsem novo upanje za številne bolnike, ki so bili v preteklosti brez teh zdravil pogosto obsojeni na smrt ali na doživljenjsko trpljenje. Zaradi visokih cen biotehnoloških zdravil, ki so posledica zahtevnosti njihove proizvodnje, pa biološka zdravila zahtevajo tudi prilagoditev sistemov financiranja zdravil ob upoštevanju temeljnih načel pravičnosti in solidarnosti ter na drugi strani vzdržnosti zdravstvenih sistemov. Podobna biološka zdravila so dobrodošla, ker ustvarjajo konkurenco, znižujejo cene, izboljšujejo preskrbljenost trga. Vendar pa systemske ureditve, ki so uspešno delovale na področju sinteznih generičnih in inovativnih zdravil, na področju biotehnoloških zdravil niso najbolj primerne. Zato bo pri zagotavljanju preskrbe in dostopnosti bioloških zdravil, ter na drugi strani vzdržnosti zdravstvenih sistemov, treba poiskati nove, inovativne rešitve, tako, kot so biološka zdravila sama po sebi inovativne rešitve na področju terapije.

6 LITERATURA

1. *The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics.* IMS, 2013.
2. Rickwood S, Di Base S. *Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market; Insights for the coming decade of Change. White paper.* IMS Health, 2013.
3. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. *Orphan drug: Development trends and strategies.* 2010 2010. 290-9 p.
4. *Rare Diseases. A Report on Orphan Drugs in the Pipeline. America's biopharmaceutical research companies,* 2013.
5. *Guideline on similar biological medicinal products.* London: EMA, 2005.
6. *Guideline on similar biological medicinal products.* London: EMA, 2014.
7. *Background Information: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations (Purple Book): FDA; 2015 [updated 3. 5. 2015; cited 2015 July]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm>.*
8. *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations.* 2015 [updated 7. 6. 2015; cited 2015 julij]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.
9. *Evaluation of biosimilars.* Therapeutic Goods Administration, Australia, 2013.
10. *Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs).* Minister of Public Works and Government Services Canada, 2010.
11. *Pandya N. Regulation of Subsequent Entry Biologics.* In: Janet C. Ross-kerr MJW, editor. *Canadian Fundamentals of nursing: Mosby Elsevier;* 2005. p. 147-58.
12. *White paper on public procurement of biological medicines.* Europabio, 2015.

