

Okrúhly stôl Zdravotníckych novín

# Penetrácia biosimilárnych liekov na slovenský trh je malá

Poistovne vítajú lepšiu edukáciu lekárov aj pacientov v tejto oblasti.

Používanie biotechnologicky vyrábaných liekov sa v posledných desaťročiach výrazne zvýšilo. Globálny trh pre biologické lieky je takmer 200 miliárd dolárov a jeho ročná miera rastu je rýchlejšia ako pri chemicky syntetizovaných liekoch.

Účinná látka, ktorá sa používa v rámci biologickej liečby, je produktom živých organizmov. Vyrábajú sa pomocou jedinečných bunkových línií a patentovaných procesov. Tento spôsob výroby (biotechnologický postup) bol v roku 1984 ocenený Nobelovou cenou.

## Biologické lieky

Niektoré biologické lieky dodávajú ľudskému telu chýbajúci proteín (inzulín, rastové hormóny a rastové faktory), iné pomáhajú bojovať s onkologickými a autoimunitnými ochoreniami (monoklonálne protilátky).

Biologické lieky pozostávajú z veľkých, veľmi zložitých molekulárnych entít, ktoré môžu byť ťažko charakterizovateľné. Vzhľadom na variabilitu biologického systému a výrobného procesu môžu vykazovať určitý stupeň rozdielov dokonca aj medzi šaržami toho istého výrobku. Táto variabilita sa však v rámci výroby v rámci vopred špecifikovaných limitov. Napriek tomu zmeny výrobného procesu môžu mať významný vplyv na profil kvality výrobku. Pred vykonaním takýchto zmien musí výrobca vhodnými štúdiami preukázať, že bezpečnosť a účinnosť sa nezmenili. Používanie vysoko citlivých najmodernejších analytických metód, umožňuje zistiť zmeny

spôsobené akýmikoľvek zmenami. Prvá generácia biologických liekov priniesla prospech miliónom pacientov.

Výhradné práva a patentová ochrana pre niektoré biologiká už skončili alebo čoskoro vypršia. Ukončenie patentovej ochrany inovatívnych liekov (referenčný produkt) viedlo k intenzívnemu vývoju kópií, ktoré sú štrukturálne veľmi blízke k ich referenčným liekom (originálom) a sú známe ako biologicky podobné lieky – biosimiláry. Od nich sa očakáva, že čiastočne zmiernia náklady na liečbu a zvýšia prístup pacientov k liečbe.

V čom sa biologická liečba líši od chemických liekov?

### Biologiká:

- veľké molekuly (150 kDa)
- pripravené metódami genetického inžinierstva
- pôsobia na presne určený cieľ, čím sa zvyšuje účinnosť liečby a z istého pohľadu aj jej bezpečnosť

### Štandardné lieky:

- malé molekuly (0,5 kDa)
- synteticky vyrobené lieky
- nepôsobia cielene
- cytostatiká alebo imunosupresíva nezasahujúci cielene iba určité bunky, preto poškodzujú aj zdravé tkanivá

liekoch považujeme liek za bioekvivalentný s originálnym liekom, ak:

1. generický liečivo má rovnaké chemické zloženie ako originálne,
2. generický liek má podobnú (90-percentný interval zhody) farmakokinetiku ako originálny liek.

Pri splnení uvedených podmienok sa predpokladá podobný



Foto: dreamstime

klinický účinok a aj profil vedľajších účinkov. Štúdie zamerané na bezpečnosť a účinnosť preto nie sú v uvedenej skupine liekov nevyhnutné pre registráciu a je možná vzájomná zámena medzi generickým a originálnym liekom.

Prvé biologicky podobné lieky dostali od Európskej komisie roku 2006. Odvtedy boli schválené desiatky biosimilárnych liekov a ich zoznam stále narastá. Tieto lieky obsahujú verziu účinnej látky už schváleného biologického lieku.

Uvedenie biologicky podobných liekov na trh si vyžaduje klinické štúdie ako pri referenčných produktoch. Európska lieková agentúra (EMA) ich schvaľuje podľa rovnakých štandar-

dov prostredníctvom prísnej regulačnej cesty pre kvalitu, bezpečnosť a účinnosť ako všetky biologické lieky. Je zodpovedná za hodnotenie žiadostí o uvedenie biosimilárov na trh v Európskej únii (EÚ). Preto sú biosimiláry považované za podobné z hľadiska účinnosti a bezpečnosti ako referenčné. Tak ako pri akomkoľvek inom biologickom lieku, žiadateľ o registráciu pre biologicky podobné lieky musí predložiť plán riadenia rizík (RMP) – farmakovigilančný plán. Boli zavedené nové európske právne predpisy v oblasti farmakovigilancie prostredníctvom zaznamenávania podozrivých nežiaducich účinkov lieku a zhromažďovania údajov od všetkých zainteresovaných strán.

Obavy z bezpečnosti a účinnosti biologicky podobných liekov boli z veľkej časti zmierené. V Európe neboli hlásené žiadne neočakávané nežiaduce účinky súvisiace s používaním biologicky podobných liekov v období od roku 2006 do roku 2015.

Biosimilarity je relatívne nová koncepcia vývoja liekov. Existuje teda nedostatok skúseností a neistota medzi regulačnými orgánmi a ešte viac medzi lekármi a pacientmi. Avšak situácia sa postupne zlepšuje. Krajiny s vyvinutým regulačným systémom prijali usmerenia, ktoré sú podobné usmereniam EÚ na všeobecnej úrovni. EÚ má komplexný súbor usmerení pre biologicky podobné lieky. Skúsenosť s včasným vstupom biologicky podobných liekov na trh ukazuje, že ich uplatnenie je pomalšie ako u generických liekov. Navyše je aj viac závislé od lokálnych regulácií a podpory vstupu rôznymi mechanizmami – od regulačných orgánov, od odborných spoločností, od platcov, od administratívnych procesov, od všeobecnej informovanosti, od podmienok na trhu atď.

## Biosimilárne lieky

Biosimiláry sú verzie kópií už existujúceho biologického lie-

ku. Sú vysoko kvalitné, účinné a bezpečné ako originálny biologický liek.

Väčšina najpredávanejších biologických látok sa používa na chronickú liečbu. To vyvolalo intenzívnu diskusiu o zameniteľnosti biologicky podobného lieku s referenčným výrobkom, pričom hlavným záujmom vysokú podobnosť neexistuje dôvod domnievať sa, že imunitný systém zareaguje odlišne pri biologicky podobnom lieku v porovnaní s referenčným produktom. Toto tvrdenie je podporované súčasnými skúsenosťami s biosimilármi, ktoré sú už viac rokov na trhu.

Biosimilárny trh predstavuje veľkú príležitosť pre úspory aj širšie využívanie biologických látok nad indikačné obmedzenia, ktoré sú prevažne spôsobené cenou a dostupnosťou zdravotnej starostlivosti v jednotlivých zdravotných systémoch. Vnímavosť biosimilárov je veľmi heterogénne medzi rôznymi krajinami. Je potrebná lepšia edukácia lekárov aj pacientov s cieľom zabezpečiť lepšie porozumenie a prijatie biosimilárov a súčasne zaviesť finančné stimuly pre nákladovo efektívne predpisovanie.

Biosimiláry navyše zlepšia prístup pacienta k tejto kategórii liekov, ktoré sú všeobecne indikované pre liečbu ťažkých ochorení, ako sú rakovina, metabolické poruchy a poruchy imunity s následným zápalovým ochorením.

Predpokladá sa, že biologicky podobné lieky prinesú významné úspory, ktoré môžu byť reinvestované do iných oblastí zdravotníctva.

Aj v slovenskej legislatíve je zmienka o biologicky podobných liekoch. Ide o zákony č. 363 z roku 2011 a č. 362 z roku 2011. V uvedenom zákone č. 363 sa uvádza, že biologicky podobným liekom je biotechnologická kópia originálneho lieku, ktorá má porovnávacími klinickými skúškami dokázanú podobnosť vo fyzikálno-chemických vlastnostiach, účinnosti a bezpečnosti. Napriek tomu pene-

trácia biosimilárov na slovenský trh je malá.

Prístup k biologicky podobným liekom v jednotlivých krajinách EÚ je rôzny. Napríklad NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), ktorý poskytuje národné poradenstvo a poradenstvo na zlepšenie zdravotnej a sociálnej liečby najlacnejšou alternatívou, pretože klinické rozdiely sú nevýznamné.

Pre vysokú finančnú náročnosť biologickej liečby je známy celosvetový údaj, ktorý hovorí, že len jedna tretina pacientov, ktorí by mali dostávať biologickú liečbu, ju aj skutočne dostáva. Biologická liečba je drahá. Drahá je z toho dôvodu, že napríklad u Crohnovej choroby predstavuje dve tretiny nákladov alebo u ulceróznej kolitídy predstavuje jednu tretinu nákladov. Biologicky podobné lieky sa preto stávajú alternatívou pre ťažké formy týchto ochorení. Ich účinnosť je zhodná s referenčným produktom a ich kvalitu garantujú národné authority, v rámci Európy EMA.

Uvedený údaj o jednej tretine liečených pacientov našťastie pre pacientov Slovenska neplatí. Podľa odborníkov je liečba u nás pomerne dostupná, aj keď je približne 15 – 20 percent takých, ku ktorým sa nedostane. Príčinou je väčšinou administratíva.

Z pohľadu zdravotných poisťovní je používanie biologicky podobných liekov významné nie z pohľadu šetrenia finančných zdrojov, ale pre možnosť lepšie alokovať finančné zdroje na iné farmakoterapeutické postupy, vyšetrenia alebo iné oblasti zdravotníctva. Totiž každé rozhodnutie, že niečo hradíme z verejného zdravotného poistenia, je zároveň rozhodnutím, že niečo iné hrať nemôžeme. Pre zdravotné poisťovne nie je úlohou šetriť, ale úlohou je efektívne vynakladať finančné prostriedky a alokovať ich tam, kde môžu priniesť najvyšší benefit. Práve z tohto pohľadu biosimilárne lieky majú významný význam. (ja)

## ČO PRINESIE ZÁKON Č. 363?

Od novej legislatívy sa očakávalo vytvorenie podmienok na zlepšenie penetrácie biologicky podobných liekov aj na slovenský trh. Novelou zákona sa však vstup biosimilárnych liekov ešte viac obmedzí. Zavedenie trojpráhového vstupu do kategorizácie prinieslo zníženie ceny pre prvý vstupujúci biosimilárny liek v rámci molekuly o minus 30 percent, druhého o ďalších minus päť percent a tretieho znova o minus päť percent oproti pôvodným minus 20 percentám. Navyše, systém neumožňuje prvému biologicky podobnému lieku vstup bez doplatku. Liek teda bude lacnejší, ale s doplatkom pre pacienta. Výsledkom bude

ich obmedzený vstup na trh, čo v konečnom dôsledku nepriinesie plánované úspory. Podľa dostupných štúdií sú biologicky podobné lieky považované za zameniteľné s referenčným liekom s citlivým prístupom a plne v rukách lekára, ktorý lieči biologikami.

Asociácia výrobcov generických a biologicky podobných liekov GENAS taktiež vyjadřila svoje obavy nielen počas prípravy nového zákona, ale aj v rámci medzirezortného pripomienkového konania ohľadom sprísnenia vstupných kritérií týchto finančne náročných liekov.

Novela zákona č. 363 odobere finančné aj zdravotným

poisťovníam, a preto tiež hľadajú zdroj, ako nahradiť 41 miliónov eur na anti-TNF liečbu. Zdravotné poisťovne liečbu neindikujú, iba schvaľujú, preto uvitajú lepšiu edukáciu lekárov aj pacientov v oblasti biosimilárnej liečby. Všeobecná zdravotná poisťovňa oslovuje lekárov, aby zväzili používanie biologicky podobných liekov, ktoré sú v centrálnom nákupe.

Pochybnosti k spomínanému zákonu vyslovila aj AOPP, ktorá vyjadřila svoje obavy k celkovej dostupnosti liečby pre všetkých indikovaných pacientov, ako aj z ich možnej zvýšenej finančnej záťaže.

## MEMORANDUM

Za okrúhlym stolom Zdravotníckych novín sa prítomní odborníci zhodli na existujúcich bariérach väčšej preskripcie lacnejších biosimilárnych liekov na Slovensku oproti európskym krajinám.

### Odborníci sa zhodli, že:

1. Biosimilárne lieky (biologicky podobné lieky) ponúkajú rovnako účinnú a bezpečnú liečbu ako referenčné lieky. Ich prístupom na trh sa môže zlepšiť dostupnosť liečby pre viacerých pacientov a vygenerovať úspora verejných zdrojov.

2. Majú obavy zo sťaženého vstupu biosimilárnych liekov na slovenský trh – nové bariéry vzniknú účinnosťou novely zákona č. 363/2011 Z.z.

3. Je potrebné vytvoriť národné odporúčania pre preskripciu biosimilárnych liekov a ich zameniteľnosť:

a/ interchangeabilita liekov u pacientov s nastavenou liečbou,

b/ začatie liečby nových pacientov najlacnejším dostupným liekom daného liečiva,

c/ dodržiavanie farmakovigilančného systému.

4. Podporujú verejnú obstarávanie vyhlasované na účinnú látku (na základe jasne definovaných kritérií cena – objem – dostupnosť).

5. Chýba dostatočná edukácia lekárov, farmaceutov, pacientov, relevantných inštitúcií a odborných spoločností o biosimilárnej liečbe a je potrebné vytvoriť a podporovať program ich vzdelávania.