

Farmakoekonomika biologické léčby ve světle „biosimilars“

Jana Skoupá

Medicínské datové centrum, 1. LF UK Praha

Článek v přehledné podobě popisuje historii „biopodobných“ léčivých přípravků (tzv. biosimilars) a současný stav. Jedná se o léčiva, která doložila srovnatelnou účinnost a bezpečnost v porovnání s referenčním produktem, byť je nelze nazývat generiky. Farmakoekonomické analýzy a hodnocení biosimilars obvykle využívají analýzu minimalizace nákladů, která striktně vyžaduje identickou účinnost a bezpečnost hodnocené látky oproti referenčnímu produktu. Dostupné zdroje prokazují, že biosimilars jsou náklady šetřící intervencí, odhadovaný potenciál úspor se pohybuje mezi 15–30%.

Klíčová slova: biosimilars, farmakoekonomika, náklady, nákladová efektivita, analýza minimalizace nákladů.

Pharmaco-economics of biological treatment; focus on biosimilars

The article describes the history of biosimilar products and current status. Biosimilars represent a group of biological products with comparable efficacy and safety to the reference substance, although it is not appropriate to call them “generics”. Health-economic analyses in biosimilars usually apply cost-minimization, which strictly requires equal efficacy and safety of the assessed substance and comparator. Available literature shows, that biosimilars are cost-saving, the estimated potential of savings is currently in the range of 15–30%.

Key words: biosimilars, health-economy, costs, cost-effectiveness, cost-minimization analysis.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 23–25

Úvod

V posledních 30 letech představovala biologická léčba hnací motor růstu farmaceutického průmyslu i nákladů vynakládaných na zdravotnictví. Celosvětově prodeje biologických přípravků dosáhly v roce 2012 částky 170 mld. USD, tedy přibližně 18% veškerých farmaceutik (1). Růst trhu biologických léčiv byl přitom dvojnásobný v porovnání s celkovým růstem farmaceutického trhu. Tyto skutečnosti se projeví i tím, že v první desítku nejprodávanějších přípravků je 5 biologických léčiv, zatímco v roce 2008 to byly pouze 2 přípravky (1).

Od uvedení prvního „biopodobného“ léčiva (tedy biosimilars) na trh v roce 2006 (jednalo se o somatotropin) je v Evropské unii obchodován erythropoetin a granulocyty stimulující faktor filgrastim (G-CSF). Jedná se tedy o relativně malé segmenty v rámci celého trhu biologické léčby. Jejich celkový obrát je v rámci Evropy odhadován na úrovni 172 Mil € (2). Tyto biopodobné látky si na jednotlivých trzích vedly s různou mírou úspěšnosti. Zatímco penetrace filgrastimu je porovnatelná s tím, co známe u klasických generik a dosažený tržní podíl je vysoký, toto zdaleka neplatí u růstového hormonu, kde je dosažený tržní podíl biosimilars relativně malý. Analytici tyto rozdíly vysvětlují v případě somatotropinu dlouhodobým podáváním u převážně pediatrické populace. Navíc se ukazuje vliv preference pacienta a lékaře na volbě produktu. U filgrastimu se naopak jedná o použití krátko-

dobé, zejména nemocniční, kdy byla dostatečně prokázána a zkušenostmi ověřená ekvivalentní účinnost biosimilars a originálního produktu. S rostoucí důvěrou v biosimilars filgrastimu bylo dokonce dosaženo v některých zemích (např. ve Velké Británii) jeho rozšířeného používání, zařazení do první linie terapie a omezení používání produktu další generace (pegylované formy filgrastimu).

Nové výzvy v druhé dekádě 21. století

Mezi lety 2013 a 2020 dojde k expiraci patentu u 12 biologických léčiv, které představují přibližně 40% trhu biologických léčiv s ročním celosvětovým obrátem 72 mld. USD (1). V tabulce jsou tyto uvedeny s datem expirace patentu v Evropské unii a celosvětovými prodeji v mld. USD. Jedná se tedy o velice atraktivní oblast jednak pro výrobce, ale i pro plátce zdravotního pojištění. Přesto jsou odhadované podíly biosimilars na celkovém trhu biologické léčby relativně zdrženlivé. Předpoklady pro rok 2020 hovoří o maximálním podílu biosimilars na úrovni 10% (absolutně 11–25 mld. USD). Tento konzervativní přístup má několik důvodů, a to: omezený počet výrobců a tím nižší konkurenční prostředí, obvykle limitace jejich použití u nových pacientů a vyšší náklady na výzkum a výrobu spolu s vyšším rizikem neúspěšného vývoje.

Na rozdíl od klasických generik lze alespoň iniciálně očekávat pouze omezený počet výrobců. Např. biopodobný infliximab schválený evrop-

skou autoritou (přípravky Remsima a Inflectra) je vyráběn jihokorejskou společností Celltrion, která vyvíjí desítky dalších biosimilars a specializuje se na tuto oblast, aniž by sama chtěla s přípravky obchodovat. Důvodem je složitější a nákladnější vývoj. Náklady se pohybují v rozmezí 40–300 mil. USD v porovnání s 1–4 mil. USD v případě klasických generik (1). K registraci jsou požadovány studie fáze I a III a poregistrační monitoring, na rozdíl od pouhého průkazu bioekvivalence u generických léčiv. Evropská regulační autorita však v případě biopodobného infliximabu stanovila stejné indikace jako u referenčního léčiva (přípravku Remicade), a to navzdory skutečnosti, že účinnost a bezpečnost biosimilars byla prokázána pouze ve dvou ze stanovených indikací (u revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy). Biosimilars tedy čeká dlouhá cesta jak přesvědčit lékaře, pacienty, ale i plátce o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti srovnatelné s původním přípravkem (3). Žádná z evropských zemí rovněž oficiálně nepotvrdila zaměnitelnost biosimilars a referenčního produktu, což by umožnilo jeho prosté nahrazení u všech dosud léčených nemocných. Použití biosimilars je v tomto okamžiku doporučováno spíše u nově indikovaných a léčených pacientů, nikoliv u osob kompenzovaných na stávajícím originálním přípravku (1).

Farmakoekonomika biosimilars

Z důvodů vyšší nákladnosti výzkumu a výroby biologických léčiv nelze v příštím období

Tabulka 1. Datum expirace v Evropské Unii a globální prodeje biologických léčiv s končící patentovou ochranou (1)

Přípravek	Prodeje (Mld USD)	Expirace v EU
Adalimumab (Humira)	9,1	2018
Etanercept (Enbrel)	7,7	2015
Infliximab (Remicade)	7,5	2015
Insulin Glargine (Lantus)	7,1	2014
Rituximab (Mabthera)	6,2	expirovalo
Bevacizumab (Avastin)	5,6	2019
Insulin Aspart (Novomix, Novorapid)	5,4	2015
Interferon Beta-1A (Avonex, Rebif)	5,4	expirovalo
Trastuzumab (Herceptin)	5,1	2014
GlatiramerAcetat (Copaxone)	4,7	2015
Pegfilgrastim (Neulasta)	4,2	2015
Ranibizumab (Lucentis)	4,2	2016

V jednotlivých státech EU se může termín konce patentové ochrany mírně lišit

očekávat tak dramatické snížení cen na jaké jsme zvyklí u klasických generik, kde redukce ceny o 80 % během prvních měsíců po uvedení na trh není vzácností (4). Dle zahraniční literatury je reálný předpoklad snížení ceny biopodobného přípravku v rozmezí 15–30 % v porovnání s referenčním výrobkem (5, 6, 7). Tato míra redukce odpovídá i mandatornímu snížení úhrady pro první biopodobný přípravek o 15 % v porovnání s referenčním produktem v České republice. Celkové úspory v České republice podle spotřeb Státního ústavu pro kontrolu léčiv v roce 2012 (spotřeby jsou nadsazené, protože zahrnují i paralelní export) by pro léčivou látku infliximab představovaly 177 mil. Kč v cenách výrobce (8). Pokud bychom však (srovnatelně s platným referenčním systémem úhrad) zahrnuli všechny anti-TNF zařazené do referenční skupiny a obchodované v roce 2012, dosáhla by výše úspory po zavedení biosimilars až 343 mil. Kč. V obou případech se tedy jedná o signifikantní úsporu z veřejných prostředků, kterou lze využít pro jinou léčbu nebo pro rozšíření stávajících indikací a skupin pacientů.

Farmakoekonomické hodnocení je v České republice požadováno autoritami vždy, pokud se jedná o nové indikace, skupiny pacientů či nové molekuly. U biosimilars tedy není potřeba, neboť je zřejmé, že nižší cena léčivého přípravku při srovnatelné účinnosti, bezpečnosti a bez změny indikačního omezení, přinese úsporu veřejných prostředků. V některých evropských zemích však byla výrobcí analýza nákladové efektivity pro některá biosimilars v rámci stanovení ceny a výše úhrady zpracována.

Pokud klinické studie dostatečně robustně prokázaly identickou účinnost biosimilars a referenčního přípravku (komparátora), lze provést

analýzu minimalizace nákladů. Tento typ analýz byl předložen pro filgrastim, epoetin alfa a somatotropin v některých evropských zemích, zejména ve Skotsku a Velké Británii. Dvě studie fáze III prokázaly klinickou ekvivalenci epoetinu zeta (přípravek Retacrit) a epoetinu alfa v parametru dosažení a udržení cílových hodnot hemoglobinu v indikaci chronického renálního selhání. Proto byla skotské autoritě předložena analýza minimalizace nákladů, která prokázala nižší náklady epoetinu zeta oproti referenčnímu produktu (9). Podobně zaměřená studie byla publikována s filgrastimem a srovnávala náklady na biosimilar (přípravek Zarzio), referenční přípravek (Neupogen) a jeho pegylovanou formu (Neulasta) u pacientů s chemoterapií v prevenci febrilní neutropenie (10). V ní bylo prokázáno, že pokud je podávání filgrastimu kratší než 14 dní, je použití biosimilars ekonomicky výhodnější i oproti pegylované formě filgrastimu.

V této souvislosti je ale třeba upozornit, že analýza minimalizace nákladů, jak byla předložena ve studii Aapro et al. (10), je relevantní zejména pro srovnání s filgrastimem, méně pro porovnání s jeho pegylovanou formou, kdy publikace a retrospektivní analýzy nemocničních databází uvádí i další benefity pegylovaného filgrastimu, např. snížené riziko hospitalizace (11).

Jak dále s biosimilars?

Je nepochybné, že biosimilars představují významnou úsporu nákladů navzdory procentuálně relativně malému snížení ceny. V roce 2012 byla publikována práce, která se snažila odhadnout úspory díky biosimilars v roce 2020 (12). Hodnoceno bylo 8 zemí EU (Německo, Francie, Velká Británie, Itálie, Španělsko, Švédsko, Polsko a Rumunsko). Autoři provedli projekci prodejů v jednotlivých evrop-

ských zemích, přičemž zohlednili stávající ceny biologické léčby, epidemiologické trendy a míru penetrace biosimilars. Odhadovaná roční úspora se pohybuje v rozmezí 12–33 mld. Euro, což představuje úsporu na úrovni 5,2 % až 14,6 % odhadovaných nákladů v jednotlivých státech.

Samotní autoři však uvádí, že je třeba hodně úsilí farmaceutického průmyslu k dosažení důvěry jak pacientů, tak i lékařů v biosimilars zejména v situaci, kdy chybí data o dlouhodobém používání a přímé srovnání s referenčním přípravkem ve všech schválených indikacích. Upozorňují proto na nutnost provedení dalších klinických studií.

Biosimilars očekávaná v tomto desetiletí bezesporu zmírní finanční zátěž zdravotních systémů, což platí i pro oblast onkologie. Předpokládáná incidence onkologických onemocnění se v roce 2030 odhaduje 2,5krát vyšší než v roce 2008 a léčebné režimy jsou stále komplexnější. To vše zvyšuje náklady, přičemž ale nelze opominout lepší výsledky terapií a delší přežití pacientů. V oblasti zánětlivých revmatických onemocnění lze v České republice jen doufat, že úspora nákladů generovaná biosimilars (odhadovaná na 200–260 mil. ročně) bude využita pro rozšíření poolu léčených pacientů. Podle některých srovnání je proléčenost v České republice v určitých indikacích nízká oproti jiným zemím EU (13). Například v ČR je biologickou léčbou léčeno 2,92 % pacientů RA, což je méně než v Maďarsku a Slovinsku (okolo 5 %) a podstatně méně než v zemích EU 15, kde je okolo 20–30 %.

Velká část zodpovědnosti leží na výrobcích, kteří musí trpělivě budovat důvěru a přesvědčovat o kvalitách biosimilars zejména klinickou evidencí. Byť dnes bereme klasická generika jako samozřejmost a málokdo z pacientů nebo lékařů pochybuje o jejich kvalitě, účinnosti a bezpečnosti, nelze zapomenout, že během 80. let minulého století, kdy se generika objevila jako nový fenomén na farmaceutickém trhu, byla rovněž zpochybňována a trvalo značnou dobu, než dosáhla současného postavení. Podobným procesem musí projít i biosimilars.

O významu biosimilars svědčí i armáda renomovaných farmaceutických společností, které buď samostatně, nebo ve spolupráci s jinými originálními nebo generickými výrobci pracují na vývoji biosimilars. Společnost Pfizer například podporuje indického výrobce při výzkumu a vývoji inzulinů, Actavis spolupracuje se společností Amgen. Do vývoje biosimilars však vstoupili i jiní výrobci, kteří dosud nejsou spojováni s farmacií, např. Samsung (Samsung již vyvinul biosimilars Enbrelu a Humiry, probíhají klinická hodnocení).

Závěrem můžeme shrnout, že biosimilars jsou nesporně správným krokem, ze kterého mohou profitovat zejména pacienti a zdravotní systémy. Lze předpokládat, že během dalších desetiletí zaujmou biosimilars podobnou pozici jako klasická generika. Chce to jen čas, více medicínské evidence a trpělivost.

Literatura

1. Rickwood S, Di Biase S. Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market. Insight for the Commencing Decade of Change. IMS Health Biosimilars and Non-Original Biologics. Dostupné na www.ims.com.
2. Rovira J, Espin J, García L, et al. Impact of Biosimilars' entry in the EU Market; 2011. Dostupné na www.ec.europa.eu.
3. Inflectra: EPAR – Public Assessment Report 4.10.2013. Dostupné na www.emea.europa.eu.
4. King DR, Kanavos P. Encouraging the use of generic medicines: implications for transition economies. *Croat Med J* 2002; 43 (4): 462–469.
5. Mellstedt H. The future of biosimilars. *Hosp Pharm Europe* 2010; 49: 33–34.
6. Long M, Trout J, et al. Biosimilars: HGH to TNFS, how will payers respond? *Proce Spective* 2009.
7. Zuniga L, Calvo B. Biosimilars – the way forward. *Hosp Pharm Europe* 2010; 50: 33–34.
8. Dodávky léčivých přípravků v ČR. Dostupné na www.sukl.cz.
9. Scottish Medicines Consortium: Epoetin Zeta. Dostupné na www.scottishmedicines.org.uk.
10. Aapro M, Cornes P, Abramson I. Comparative cost-effectiveness across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Practice* 2012; 18 (2): 171–179.
11. Naemi A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013; 13: 11.
12. Hausteiner R, de Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2012; 1 (3–4): 120–126.
13. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit*. 2011; 17 (4): SR1–13.

Článek přijat redakcí: 8. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 5. 2. 2014

MUDr. Jana Skoupá

Medicínské datové centrum 1. LF UK Praha
Studničkova 7, Praha 2-Albertov
jana.skoupa@iol.cz
