

Joanna Zielińska<sup>1</sup>, Włodzimierz Bialik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Badań Białek, Zakład Analizy Chemicznej, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Farmakoeconomiki, Katedra Nauk Społecznych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Zmiany na rynku biofarmaceutyków po wprowadzeniu biopodobnych preparatów G-CSF

Recent changes on the biopharmaceutical market after the introduction of biosimilar G-CSF products

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Zielińska J, Bialik W. Recent changes on the biopharmaceutical market after the introduction of biosimilar G-CSF products. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 144–152. DOI: 10.5603/OCP.2016.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Mgr inż. Joanna Zielińska  
 Instytut Biotechnologii i Antybiotyków  
 ul. Starościńska 5, 02-516 Warszawa  
 e-mail: zielinskaj@iba.waw.pl

**STRESZCZENIE**

Rynek leków biologicznych jest najszybciej rozwijającym się segmentem globalnego rynku farmaceutycznego. Jednak wysokie ceny tych preparatów są problemem dla ograniczonego budżetu systemów opieki zdrowotnej. Wprowadzenie leków biopodobnych — odpowiedników leków biologicznych — zaowocowało zwiększeniem konkurencji na rynku i w efekcie spowodowało zwiększenie dostępu chorych do nowoczesnych terapii i obniżenie całkowitych kosztów leczenia. Jednym z pierwszych leków dopuszczonych do obrotu w Europie na podstawie skróconego procesu rejestracji była biopodobna wersja filgrastymu. W niniejszej pracy przeglądowej zbadano wpływ biopodobnych preparatów G-CSF na rynek farmaceutyczny. Przeanalizowano wpływ konkurencji na zmianę cen leków i kosztów terapii. Wyniki analiz przeprowadzonych przez autorów pokazują, że wpływ leków biopodobnych na system opieki zdrowotnej ma charakter wieloczynnikowy i z tego względu jest trudny do przewidzenia. Warunki konkurencji spowodowały redukcję cen nawet produktów leczniczych drugiej generacji. Jednak nie odnotowano korelacji między udziałem w rynku leków biopodobnych a obniżeniem cen. Wydaje się, że obserwowane zmiany odzwierciedlają kombinację warunków ekonomicznych, w tym sytuację na rynku krajowym przed wprowadzeniem leków biopodobnych, lokalne standardy leczenia uzależnione od systemu ustalania cen i decyzji płatnika dotyczących refundacji.

**Słowa kluczowe:** filgrastym, lek biopodobny, G-CSF, onkologia, rynek produktów G-CSF

**ABSTRACT**

The biologic medicine market is the fastest growing segment of the global pharmaceutical market. However, the high price of biologic medicines is a challenge for the constrained budget of healthcare systems. The introduction of biosimilars — copies of therapeutic biologics — has ensured a high degree of competition on the market and consequently has expanded patient access to advanced therapies and has evolved the overall patient treatment costs. One of the first medicines that was approved in Europe based on the abbreviated registration process was a biosimilar version of filgrastim. In this review we investigate the impact of biosimilar G-CSF products on the market. The influence of the competition on the price change and the cost of therapy were analysed. Our findings reveal that the impact of biosimilars on the healthcare system is multi-factored and therefore difficult to predict. A competitive environment induces the price reduction even for second-generation products. However, at the same time, no correlation between the biosimilar market share and the discount was noticed. It seems that the observed changes reflect the mix of economic conditions including the situation on the national market before introduction of biosimilars, local adoption of treatment practices influenced by the pricing system, and the payer's decision on drug reimbursement.

**Key words:** filgrastim, biosimilar medicine, G-CSF, oncology, G-CSF market

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

## Wprowadzenie

Prognozuje się, że w 2016 roku globalne roczne wydatki na leki biologiczne wyniosą ponad 200 miliardów dolarów [1]. Ten segment rynku farmaceutycznego stale się zwiększa, ponieważ wiele firm wiąże swoją przyszłość z lekami biologicznymi. W 2014 roku 5 preparatów z grupy najlepiej sprzedających się leków były to leki biologiczne [2]. Jednak ich wysokie ceny stanowią problem dla ograniczonego budżetu system opieki zdrowotnej. Średni dzienny koszt terapii lekiem biologicznym jest około 20-krotnie większy niż koszt terapii lekami drobnocząsteczkowymi [3]. Wprowadzenie leków biopodobnych zaowocowało zwiększeniem konkurencji na rynku i w efekcie spowodowało zwiększenie dostępu chorych do nowoczesnych terapii i obniżenie całkowitych kosztów leczenia.

Jednym z pierwszych preparatów, który został zarejestrowany przez *European Medicines Agency* (EMA), opierając się na skróconym procesie rejestracji, była biopodobna wersja filgrastymu. Filgrastym to rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *recombinant granulocyte colony-stimulating factor*) pobudzający szpik kostny do produkcji granulocytów i komórek macierzystych oraz uwalniania ich do krwiobieg [4]. Lek ten stosuje się w leczeniu ciężkiej przewlekłej neutropenii (SCN, *severe chronic neutropenia*), w zapobieganiu neutropenii i skracaniu czasu jej trwania u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) lub po chemioterapii oraz w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (PBPC, *peripheral blood progenitor cells*).

Przez wiele lat konkurencja na rynku preparatów G-CSF była bardzo mała. Niemal cała globalna sprzedaż przypadła na dwa produkty: Neupogen® (INN-filgrastym) oraz Neulasta® (INN PEG-filgrastym) — długo działający analog wprowadzony na rynek przez firmę Amgen. Najważniejszy produkt konkurencyjny, lenograstym (rekombinowany G-CSF produkowany przez komórki ssaków), nie odgrywał istotnej roli, ponieważ jego udział w rynku w 2007 roku wynosił zaledwie 5% [5]. Sytuacja zmieniła się wyraźnie w 2008 roku, kiedy w Europie wprowadzono do obrotu biopodobne wersje filgrastymu, których udział w rynku w 2014 roku wyniósł około 80%. Nastąpiło obniżenie średniej ceny leku, zarówno w grupie leków biopodobnych/referencyjnych (–19%), jak i w całej klasie produktów (–28%), w tym długo działających analogów filgrastymu i lenograstymu. Jednocześnie odnotowano wzrost zużycia leku o około 100% [6]. Jednak te zmiany te różniły się w poszczególnych europejskich krajach, co wskazuje, że podstawowe czynniki decydujące o rynku leków biopodobnych wpływają odmiennie na krajowe rynki.

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest ocena wpływu biopodobnych preparatów G-CSF na rynek leków. Ponadto zbadano wpływ konkurencji na zmiany cen i kosztów leczenia. Analizowano takie parametry jak zmiana średniej ceny, udział w rynku leków biopodobnych oraz wzrost zużycia. Wyniki analiz przeprowadzonych przez autorów pokazują, że wpływ leków biopodobnych na system opieki zdrowotnej ma charakter wieloczynnikowy i z tego względu jest trudny do przewidzenia. Warunki konkurencji spowodowały redukcję cen nawet produktów leczniczych drugiej generacji. Jednak nie odnotowano korelacji między udziałem w rynku leków biopodobnych a obniżeniem cen. Wydaje się, że obserwowane zmiany odzwierciedlają kombinację warunków ekonomicznych, w tym sytuację na rynku krajowym przed wprowadzeniem leków biopodobnych, lokalne standardy leczenia uzależnione od systemu ustalania cen i decyzji płatnika dotyczących refundacji.

## Rynek preparatów G-CSF przed wprowadzeniem leków biopodobnych

Na początku lat 90. na rynku biofarmaceutycznym pojawiły się dwa preparaty G-CSF. Pierwszy, Neupogen® (INN: filgrastym), został wprowadzony na rynek amerykański i europejski przez firmę Amgen [7]. Drugi, (INN: lenograstym), pojawił się na rynku azjatyckim pod nazwą handlową Neutrogin® (Chagai Pharmaceuticals), a 3 lata później — na rynku europejskim jako Granocyte (Chugai-Rhone-Poulenc) [8, 9]. Mimo że struktura tych produktów różniła się z powodu odmienności procesu produkcyjnego, lenograstym i filgrastym miały taki sam mechanizm działania i podobną charakterystyką kliniczną [10].

W przeciwieństwie do filgrastymu, który jest wytwarzany przez komórki *E. coli* i nie jest glikozylowany, lenograstym jest produkowany przez komórki ssące (CHO), a jego cząsteczka jest glikozylowana, podobnie jak natywny G-CSF [11]. Czy ta różnica ma kluczowe znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku? W kilku badaniach *in vitro* wykazano, że filgrastym ma mniejsze powinowactwo do receptora komórkowego G-CSFR niż lenograstym i że może oddziaływać inaczej na szlaki sygnałowe, co prowadzi do zwiększonej produkcji leukocytów o nieprawidłowej budowie i zmniejszonej mobilności [11–14]. Jednocześnie skumulowane dane uzyskane w porównawczych badaniach klinicznych z udziałem chorych i zdrowych uczestników nie wykazały istotnej różnicy pod względem takich parametrów klinicznych jak liczba limfocytów CD34+ i nie dostarczyły wyraźnych powodów, aby preferować lenograstym w stosunku do filgrastymu w zakresie zarejestrowanych wskazań [15–19].

Tabela 1. Wykaz biopodobnych preparatów G-CSF zatwierdzonych przez *European Medicines Agency* (EMA)

Nazwa handlowa	Wprowadzony przez	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji data
Tevagrastim®		Teva Genetics GmbH	
Ratiograstim®	BioGeneriX (Ratiopharm GmbH) i SICOR Biotech (Teva GmbH)	Ratiopharm GmbH Od 2010 r.: Teva	15.09.2008
Biograstim®		AbZ-Pharma GmbH Od 2010 r.: Teva	
Filgrastim Hexal®	Sandoz GmbH	Hexal AG	6.02.2009
Zarzio®		Sandoz GmbH	
Nivestim®	Pliva Croatia i Hospira Zagreb d.o.o.	Hospira UK Ltd.	8.06.2010
Grastofil®	Intas Biopharmaceuticals Ltd.	Apotex Europe B.V.	18.10.2013
Accofil®	i Apotex Nederland B.V.	Accord Healthcare Ltd	18.10.2014

Konkurencyjne preparaty G-CSF pojawiły się na rynku w podobnym czasie i uważano, że cechują się takim samym bezpieczeństwem stosowania i skutecznością. Jednak to filgrastym zdominował rynek. Globalna sprzedaż produktu Neupogen® stale rosła i osiągnęła w 1999 roku wartość 1,3 miliarda dolarów [20]. Było kilka powodów tej sytuacji. Po pierwsze, strategia marketingowa — filgrastym był dystrybuowany na największych światowych rynkach przez dwie największe spółki typu *joint venture*: Krin-Amgen (Ameryka, Azja) i Amgen-La Roche (Europa). Ten model biznesowy umożliwił precyzyjne ukierunkowanie kampanii marketingowej. Chugai Pharmaceutical, wytwórca konkurencyjnego produktu, współpracował z wieloma spółkami w celu dystrybucji lenograstymu w różnych regionach. Mogło to zakłócać działania marketingowe i spowodować mniejszą sprzedaż. Po drugie, firma Amgen mogła konkurować ceną produktu, ponieważ technologia rekombinowanego DNA z wykorzystaniem komórek *E. coli* jest znacznie tańsza niż produkcja lenograstymu oparta na komórkach ssaczych [21]. Prawdopodobnie to właśnie spowodowało, że glikozylowany G-CSF był znacznie droższy niż filgrastym [22]. Ponadto w kilku analizach farmakoekonomicznych wykazano, że cena mogła być podstawowym parametrem oceny strategii leczenia G-CSF [23, 24]. Trzecim i przypuszczalnie najważniejszym powodem dominacji filgrastymu było niewprowadzenie lenograstymu na rynek amerykański, który ma największy udział w sprzedaży biofarmaceutyków [2].

Sukces preparatu Neupogen i jego dominacja na rynku nie spowodowały wstrzymania przez firmę Amgen dalszych prac badawczo-rozwojowych. Długo działający analog filgrastymu, PEG-filgrastym (Neulasta®), został zatwierdzony w 2002 roku przez *Food and Drug Administration* (FDA), a w 2005 roku przez EMA. Liczne analizy farmakoekonomiczne wykazały, że PEG-filgrastym był bardziej efektywny kosztowo niż terapia oparta na filgrastymie, nawet przy założeniu bardzo niskich cen

filgrastymu i wysokich cen PEG-filgrastymu [25–28]. Dlatego preparat Neulasta® został nowym liderem sprzedaży. W 2007 roku jego sprzedaż osiągnęła 51% globalnego rynku produktów G-CSF wartego 5,6 miliarda dolarów. Drugie miejsce, z udziałem 1,3 miliarda dolarów (24%), zajął preparat Neupogen®. Około 18% rynku należało do produktów zawierających filgrastym sprzedawanych pod innymi nazwami handlowymi. Sprzedaż lenograstymu osiągnęła tylko 5% rynku preparatów G-CSF [5].

### Biopodobny filgrastym — aspekty regulacyjne i koszty prac badawczo-rozwojowych

Od 2008 do 2015 roku EMA zarejestrowała 8 biopodobnych preparatów G-CSF (INN: filgrastym) na podstawie 4 niezależnych dokumentacji (tab. 1). We wszystkich 4 przypadkach produktem referencyjnym był Neupogen®. Do chwili obecnej nie wprowadzono do obrotu żadnego biopodobnego preparatu lenograstymu. W Stanach Zjednoczonych pierwszy produkt konkurencyjny względem preparatu Neupogen® pojawił się w 2012 roku, kiedy firma Teva uzyskała aprobatę FDA dla preparatu Granix® (INN: tbo-filgrastym) zgodnie z procedurą dotyczącą nowych leków biologicznych [29]. Pierwszy biopodobny preparat G-CSF, Zarzio® (INN: filgrastym-sndz), został zatwierdzony przez FDA w 2015 roku. Został on wprowadzony na rynek amerykański przez firmę Sandoz, jednego z najważniejszych wytwórców leków generycznych [30].

Największy koszt w procesie opracowywania nowych leków biologicznych wiąże się z badaniami klinicznymi — najdroższym i najbardziej ryzykownym etapem tego procesu. Wytyczne EMA dotyczące podobnych produktów leczniczych zawierających rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów (CHMP/31329/05) zalecają dwa modele prowadzenia badań klinicznych. Pierwszy

z nich zakłada przeprowadzanie porównawczych badań fazy I i III. W fazie I należy oceniać parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne produktu biopodobnego i referencyjnego w badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym z zastosowaniem jednej dawki leku. Celem badania II fazy jest potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania leku i wykazanie, że jest on porównywalny pod względem parametrów klinicznych u chorych z neutropenią wywołaną chemioterapią. Pod pewnymi warunkami i po konsultacjach z ekspertami EMA możliwy jest alternatywny model badań klinicznych. Polega on na rozszerzeniu fazy I w celu wykazania, że lek jest porównywalny pod względem parametrów klinicznych i ograniczeniu znaczenia III fazy, którą traktuje się jako etap pomocniczy. Pozostaje pytanie, czy takie podejście jest zgodne z zaleceniami dotyczącymi leków biopodobnych w aspekcie bezpieczeństwa i dlaczego CHMP nie traktuje równo sponsorów.

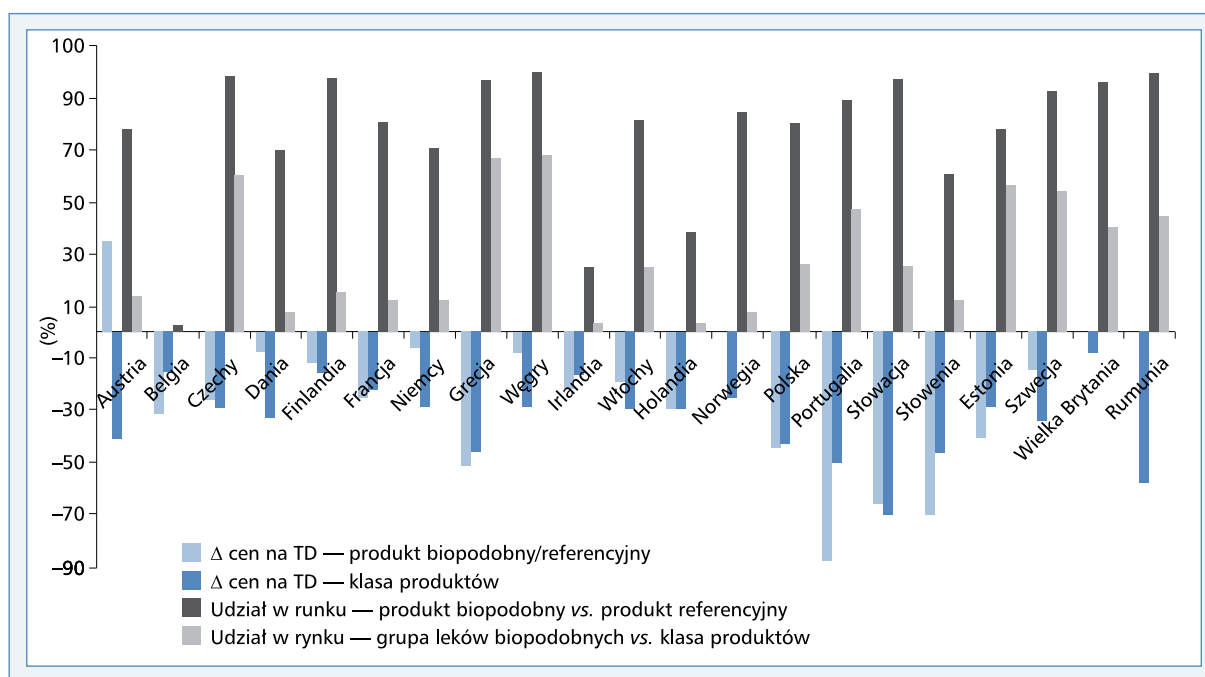
Dwa wnioski rejestracyjne dotyczące biopodobnych preparatów filgrastymu zaakceptowane przez EMA opierały się na badaniach porównawczych III fazy: preparaty filgrastymu firm Teva/Ratiopharm i Pliva/Hospira. Firmy Teva/Ratiopharm przeprowadziły najszerzy zakres badań, istotnie wykraczający poza wymagania, nawet w aspekcie nieklinicznym. Sponsor przeprowadził łącznie 2 porównawcze badania I fazy, które obejmowały 200 zdrowych ochotników, i 3 porównawcze badania III fazy z udziałem 350 chorych na raka piersi, 240 chorych na raka płuc i 92 chorych z chłoniakiem nie-Hodgkina [31]. Powodem tak rozległych badań była strategia biznesowa sponsora. Te same dane zostały później wykorzystane przez firmę Teva przy składaniu do FDA wniosku rejestracyjnego dotyczącego tbo-filgrastymu [32]. Do wniosku rejestracyjnego złożonego przez firmy Pliva/Hospira dołączono dane z 2 badań porównawczych fazy I, w których uczestniczyło 100 zdrowych uczestników i 1 badanie porównawcze III fazy obejmujące 279 chorych na raka piersi [33]. Firmy Sandoz oraz Intas Biotech./Apotex otrzymały zgodę na opracowanie alternatywnego modelu badań klinicznych. Obydwaj sponsorzy przeprowadzili 4 badania porównawcze I fazy, w których uczestniczyło odpowiednio 146 i 235 zdrowych uczestników, oraz 1 nieporównawcze badanie III fazy, w którym brało udział odpowiednio 170 i 120 chorych na raka piersi [34, 35]. Jest oczywiste, że koszty prac badawczych nad poszczególnymi biopodobnymi preparatami filgrastymu znacznie się różniły. Przeciętny koszt na pacjenta jest najwyższy w przypadku badań III fazy [36, 37], co pozwala przypuszczać, że alternatywne modele badań klinicznych cechowały się większą efektywnością kosztów dla sponsorów.

Wniosek rejestracyjny dotyczący pierwszego i jak dotąd jedyne biopodobnego filgrastymu zatwierdzonego przez FDA, Zarxio® (filgrastym-sndz), opierał się w części na tych samych badaniach, które firma

Sandoz wykorzystała w procedurze rejestracji swojego produktu w Europie. Badanie pomostowe porównujące produkt Zarxio®, zarejestrowany w Unii Europejskiej produkt Neupogen® oraz Neupogen® dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych dostarczyło odpowiednich informacji potrzebnych do akceptacji badań przedklinicznych i klinicznych prowadzonych z użyciem produktu referencyjnego dystrybuowanego w Unii Europejskiej. Jednak firma Sandoz musiała przeprowadzić dodatkowe badanie porównawcze III fazy obejmujące 218 chorych na raka piersi w celu potwierdzenia biopodobności w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między produktem Zarxio® a zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych produktem Neupogen® [38]. Filgrastym-sndz zarejestrowano do stosowania we wszystkich wskazaniach, w jakich produkt Neupogen® został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych. Z kolei tbo-filgrastym, którego wniosek rejestracyjny był poparty dużo większym zestawem badań przedklinicznych i klinicznych, został zarejestrowany do stosowania tylko w jednym wskazaniu: w celu ograniczenia neutropenii spowodowanej chemioterapią u chorych na nowotwory złośliwe nie pochodzące ze szpiku kostnego. Strategia opracowana przez firmę Sandoz wydaje się najbardziej efektywna kosztowo. Pokazuje to wyraźnie, że koszty wprowadzenia na rynek leków biologicznych można istotnie zmniejszyć, stosując procedurę dla leków biopodobnych. Pozostają jednak wątpliwości dotyczące kwestii bezpieczeństwa. W 1998 roku FDA zatwierdziła dodatkowe wskazanie do stosowania produktu Neupogen® (niezatwierdzone w Unii Europejskiej) w celu skrócenia neutropenii spowodowanej chemioterapią u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*). Firma Amgen musiała wykazać bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu w tym wskazaniu w dużym badaniu klinicznym III fazy, do którego włączono 400 chorych [39]. W 2015 roku wskazanie to zostało automatycznie ekstrapolowane na produkt Zarxio® bez dodatkowych badań u chorych na AML.

### Konkurencja w zakresie długo działającego filgrastymu (PEG-filgrastym)

Zmiany na rynku preparatów G-CSF obejmowały nie tylko wprowadzenie biopodobnych wersji filgrastymu. W 2013 roku firma Teva wprowadziła na rynek europejski preparat konkurencyjny w stosunku do produktu Neulasta®. Lipegfilgrastym, sprzedawany pod nazwą handlową Lonquex®, został zarejestrowany przez EMA jako nowy lek biologiczny [40]. Oba konkurencyjne produkty były wytwarzane poprzez przyłączenie pojedynczej grupy PEG do filgrastymu. Jednak miejsce tego przyłączenia oraz proces pegylacji były odmienne. W efek-



**Rycina 1.** Udział w rynku leków biopodobnych (w 2014 r.) i redukcja cen (2014/2007) w krajach europejskich. Opracowano na podstawie [6]. TD (*treatment days*) — dni leczenia

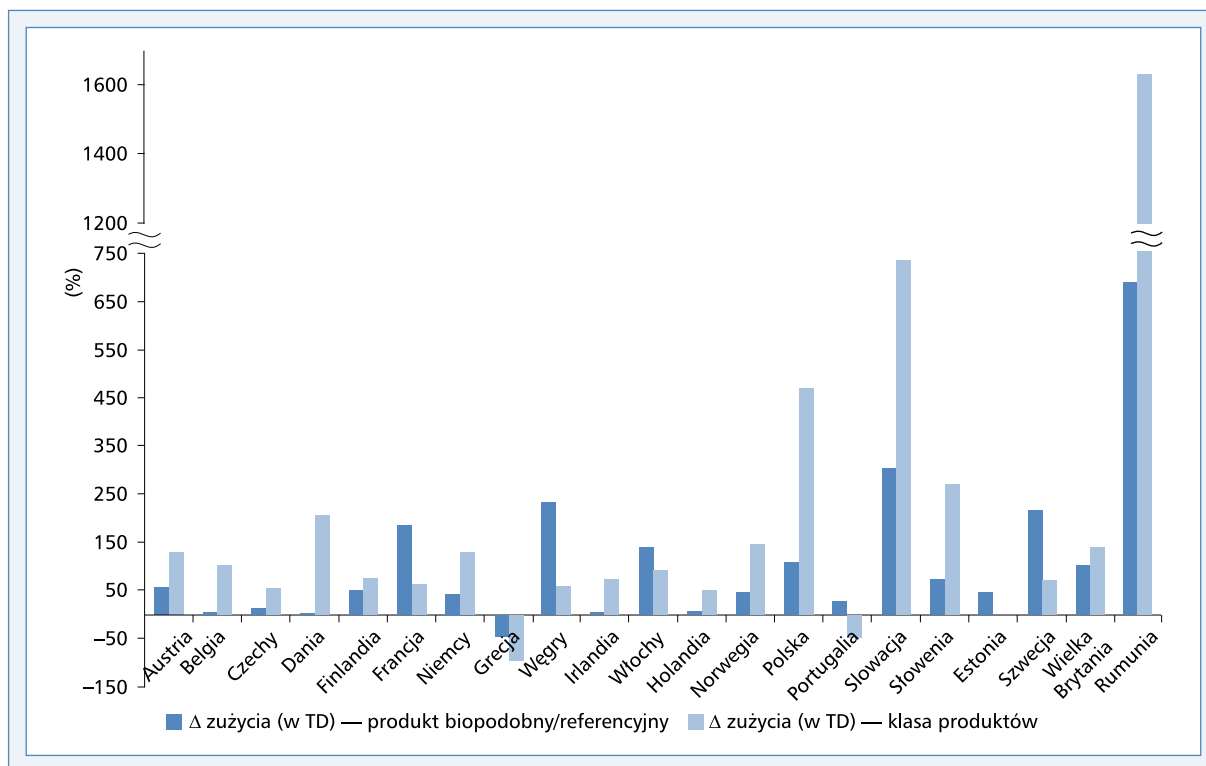
cie profile farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tych produktów różniły się między sobą. Pomimo tego w porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że nie ma istotnych różnic między produktami pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania [41]. Te wyniki sprawiły, że firma Amgen była bardziej skłonna do konkurowania ceną w Europie. W Stanach Zjednoczonych skutecznie zablokowano rejestrację produktu Lonquex<sup>®</sup>. Jednak ochrona patentowa długo działającego preparatu PEG-filgrastymu w Stanach Zjednoczonych wygasła w październiku 2015 roku i pozycja produktu Neulasta<sup>®</sup> na rynku amerykańskim jest zagrożona, ponieważ pojawił się nowy rywal firmy Amgen. W grudniu 2014 roku FDA zatwierdziło wniosek firmy Apotex dotyczący biopodobnej wersji PEG-filgrastymu [42].

### Zmiana cen preparatów G-CSF

Spadek cen był najbardziej oczekiwanym następstwem wprowadzenia na rynek leków biopodobnych. Analiza przeprowadzona w 2014 roku wykazała, że cena filgrastymu była bardzo podatna na wpływ konkurencji. W Europie od 2007 do 2014 roku średnia cena [w przeliczeniu na dzień leczenia (TD, *treatment day*)] preparatu biopodobnego/referencyjnego zmniejszyła się o 19%. Jednak najbardziej zaskakująca była 28-procentowa redukcja średniej ceny w całej klasie produktów. Obej-

muje to również długo działające analogi filgrastymu i lenograstym. Jednocześnie nie zaobserwowano korelacji między udziałem w rynku leków biopodobnych (wyrażonego jako dni leczenia dla określonej dawki dobowej leku) a zmniejszeniem ceny [6]. Porównanie tych dwóch parametrów dla wszystkich krajów europejskich przedstawiono na rycinie 1. Największą redukcję cen (> 40%) zaobserwowano w Portugalii, na Słowacji, w Słowenii, Rumunii, Grecji i Polsce. W krajach takich jak Szwecja, Wielka Brytania, Norwegia, Włochy, Węgry, Dania, Niemcy i Austria redukcja cen w całej klasie produktów była większa niż w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych. Przedstawione dane pokazują wyraźnie, że nawet mały udział w rynku leków biopodobnych miał istotny wpływ na zmianę cen, ale duży udział nie gwarantował znacznego obniżenia cen. Takie zróżnicowanie zmian na rynkach krajowych było spowodowane kombinacją kilku czynników, do których należały cena początkowa, system refundacji i ustalania cen leków w poszczególnych krajach i sytuacja ekonomiczna.

Pierwszy lek konkurencyjny w stosunku do produktu Neupogen<sup>®</sup> w Stanach Zjednoczonych, Granix<sup>®</sup>, został wprowadzony na rynek w listopadzie 2013 roku. W następnym roku sprzedaż tego leku wynosiła około 11% wszystkich krótko działających preparatów G-CSF [43]. Firma Teva oferowała swój produkt w cenie niższej o 15% [44]. Jednak pojawienie się tbo-filgrastymu, który miał ograniczony zakres wskazań, nie zmusiło firmy Amgen do obniżenia ceny. Być może biopodobny produkt

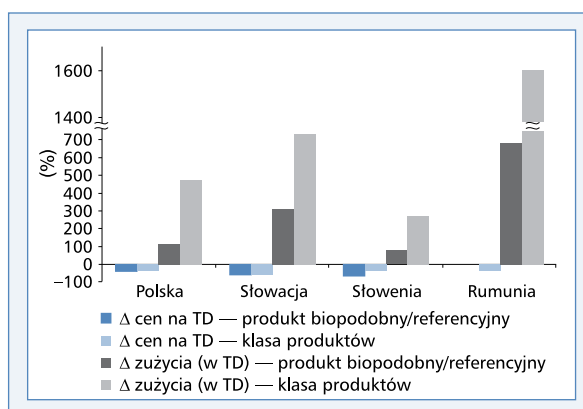


**Rycina 2.** Zwiększenie zużycia w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych i w całej klasie produktów (2014/rok przed wprowadzeniem leku biopodobnego) w krajach europejskich. Opracowano na podstawie [6]. TD (*treatment days*) — dni leczenia

Zarixo®, który został wprowadzony do obrotu w 2015 roku także z ceną niższą o 15%, spowoduje większe zmiany cen w Stanach Zjednoczonych.

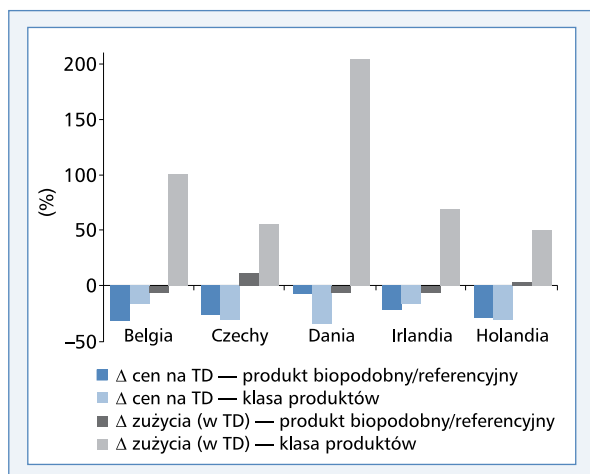
### Ewolucja zużycia produktów G-CSF

Redukcja cen miała istotny wpływ na zwiększenie dostępu do preparatów G-CSF. Jednak wzrost zużycia (wyrażony w dniach leczenia) różnił się znacznie w poszczególnych krajach europejskich (ryc. 2). Największy wzrost zużycia w całej klasie produktów zaobserwowano w Rumunii (1621%), na Słowacji (734%), w Polsce (474%) i Słowenii (272%). Można przypuszczać, że w tych krajach wysokie ceny stanowiły barierę ograniczającą stosowanie preparatów G-CSF. Warunki konkurencji umożliwiły zmianę cen i spowodowały zmniejszenie kosztów leczenia. Jednak, jak pokazano na rycinie 3, mimo podobnej redukcji cen wynikający z niej wzrost zużycia leków był różny w Rumunii, na Słowacji, w Polsce i Słowenii. Na zwiększenie zużycia miały zapewne wpływ także inne czynniki, takie jak początkowe zużycie leków, lokalne standardy opieki zdrowotnej i działania płatnika. Przepuszczalnie jednym z najważniejszych czynników był system współfinansowania leczenia, który określa koszt

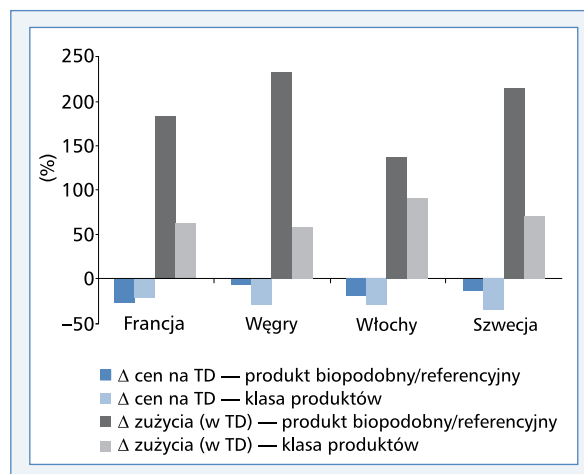


**Rycina 3.** Zmiana cen i zwiększenie zużycia w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych i w całej klasie produktów (2014/rok przed wprowadzeniem leku biopodobnego) w Polsce, na Słowacji, w Słowenii i Rumunii. Opracowano na podstawie [6]. TD (*treatment days*) — dni leczenia

ponoszony przez pacjenta. W tych krajach obowiązywało kilka modeli współfinansowania, w których całkowity koszt leku częściowo pokrywał płatnik, a częściowo



**Rycina 4.** Zmiana cen i zwiększenie zużycia w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych i w całej klasie produktów (2014/rok przed wprowadzeniem leku biopodobnego) w Belgii, Czechach, Danii, Irlandii i Holandii. Opracowano na podstawie [6]. TD (*treatment days*) — dni leczenia



**Rycina 5.** Zmiana cen i zwiększenie zużycia w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych i w całej klasie produktów (2014/rok przed wprowadzeniem leku biopodobnego) we Francji, na Węgrzech, we Włoszech i w Szwecji. Opracowano na podstawie [6]. TD (*treatment days*) — dni leczenia

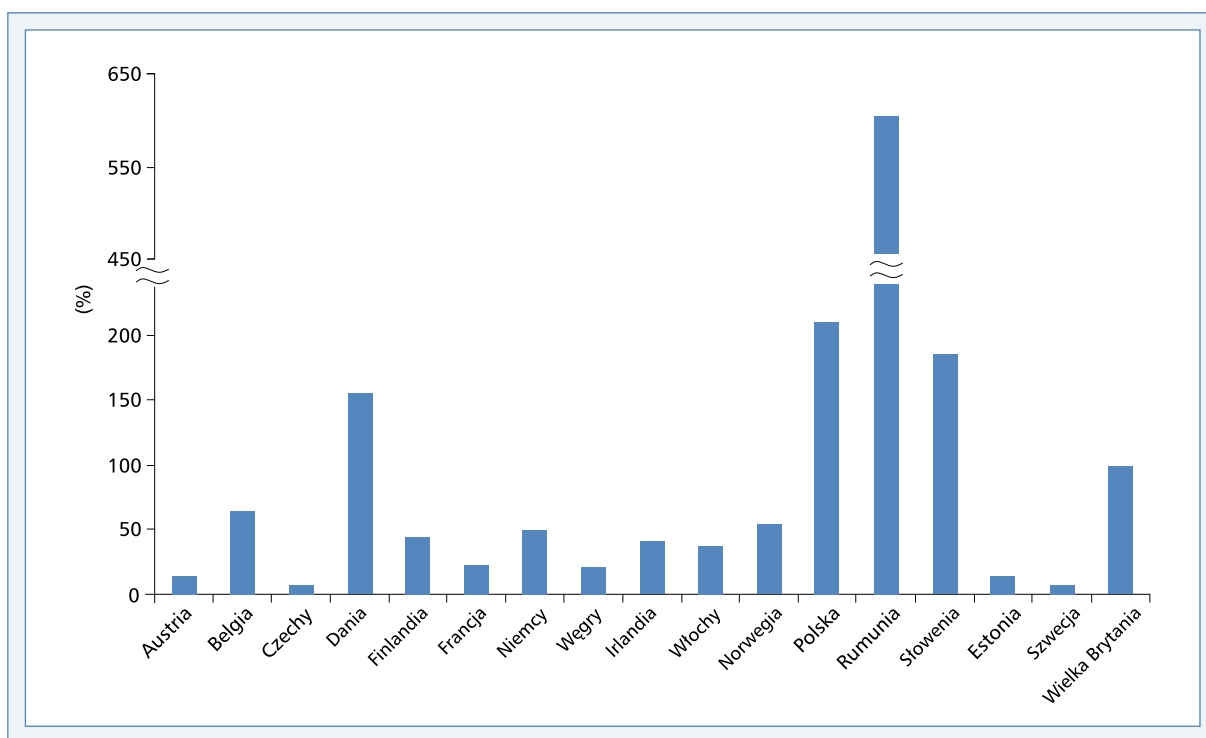
pacjent. Na przykład w Polsce pacjenci płacą za lek określoną zryczałtowaną kwotę lub ustalony procent ceny całkowitej. W Słowenii leki są refundowane w około 75% procentach w ramach obowiązkowego ubezpieczenia, a resztę pokrywa dobrowolne ubezpieczenie lub sam pacjent. To może powodować dysproporcje między przyrostem zużycia w Polsce i w Słowenii (ryc. 3).

Kolejną ciekawą grupą krajów jest Belgia, Czechy, Dania, Irlandia i Holandia, w których zużycie w całej klasie produktów istotnie wzrosło (50–200%), natomiast odnotowano bardzo mały wzrost lub nawet zmniejszenie zużycia z grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych (ryc. 4). Te dane wskazują, że w pewnych warunkach konkurencja w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych zwiększa dostęp do produktów drugiej generacji. Z kolei we Francji, na Węgrzech, we Włoszech i w Szwecji wzrost zużycia preparatów biopodobnych/referencyjnych był istotnie większy niż w całej klasie produktów (ryc. 5). Te zaskakujące obserwacje są trudne do wyjaśnienia, ponieważ systemy refundacji w tych krajach są bardzo różne. Mogą one jednak wskazywać, że na te zmiany miały wpływ inne czynniki, na przykład nawyki poszczególnych lekarzy lub obowiązujące lokalnie procedury dotyczące leczenia.

W krajach, które zmagają się z kryzysem ekonomicznym, takich jak Portugalia, Grecja i Hiszpania, obserwowano zmniejszenie lub stały poziom zużycia w całej klasie produktów. Wzrost zużycia w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych stwierdzono w Portugalii (27%) i Hiszpanii (47%), natomiast w Grecji, najbardziej dotkniętej kryzysem, zużycie zmniejszyło się o 48% [6].

## Zmniejszenie kosztów leczenia

Zakres wskazań do stosowania preparatów G-CSF rozszerzył się w ciągu ostatnich lat, obejmując na przykład leczenie wspomagające w wysokodawkowej chemioterapii lub przy pobieraniu krwiotwórczych komórek macierzystych do wykonywanych coraz częściej transplantacji, zwłaszcza w nowotworach krwi. Redukcja cen i będące jej następstwem zwiększenie zużycia spowodowały, że całkowity koszt preparatów G-CSF w Europie był wyższy w 2013 niż w 2006 roku (ryc. 6). Największy wzrost wydatków odnotowano w Rumunii (600%) i Polsce (213%), najmniejszy w Czechach (3%) i Szwecji (6%) [45]. Te obserwacje wydają się zaskakujące, ale w rzeczywistości odzwierciedlają one różnice w systemach refundacji leków w poszczególnych krajach. Decyzje płatnika opierają się na ocenie strategii leczenia, która zwykle obejmuje skuteczność terapii i aspekty finansowe. Znaczny wzrost wydatków w niektórych krajach wskazuje, że podejmując decyzje dotyczące refundacji, skupiano się głównie na kosztach leków, zamiast uwzględnić szerszy obraz obejmujący całkowity koszt stosowania leku u pacjenta. W dłuższej perspektywie takie podejście może okazać się ryzykowne. Zwłaszcza jeśli zasady przepisywania leków nie są dostatecznie nadzorowane przez odpowiednie instytucje. Jednocześnie rozszerzenie zakresu wskazań do stosowania preparatów G-CSF powoduje zwiększenie dostępu chorych do leku. Jednak znaczne obciążenie finansowe może przekroczyć możliwości budżetu płatnika i z kolei spowodować zaostrzenie polityki refundacyjnej. Przykłady Czech i Szwecji pokazują wyraźnie, że zasady



Rycina 6. Zmiana całkowitego kosztu preparatów G-CSF (2013/2006) w Europie. Opracowano na podstawie [45]

podejmowania decyzji przez płatnika mają podstawowe znaczenie dla uzyskania zrównoważonego i efektywnego kosztowo funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej.

## Podsumowanie

Jednym z pierwszych leków biopodobnych zarejestrowanych w Europie był filgrastym (rekombinowany G-CSF wytwarzany przez komórki *E. coli*). Ten produkt stosuje się w leczeniu i prewencji neutropenii przewlekłej i wywołanej chemioterapią. Przed wprowadzeniem leków biopodobnych globalny rynek preparatów G-CSF był podzielony między dwa produkty: krótko działający filgrastym (Neupogen®) i długo działający PEG-filgrastym (Neulasta®). Sytuacja zmieniła się w okresie od 2008 do 2014 roku, kiedy EMA zatwierdziła biopodobną wersję preparatu filgrastymu. Skrócony proces rejestracji pozwolił ograniczyć koszty prac badawczo-rozwojowych nad lekami biopodobnymi. Jednak oszczędności nie były takie same w przypadku wszystkich sponsorów. Strategia firmy Sandoz, która wprowadziła swój produkt w Europie (2008 r.) i w Stanach Zjednoczonych (2015 r.), opierając się na zoptymalizowanym zestawie badań, okazała się najbardziej efektywna kosztowo.

Zmniejszenie kosztów wprowadzenia leku do obrotu pozwoliło na konkurowanie ceną i spowodowało zmniej-

szenie cen nie tylko w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych, ale również w całej klasie produktów. Jednocześnie porównanie udziałów w rynku leków biopodobnych wykazało, że nie ma korelacji między tymi parametrami w krajach europejskich. Analiza danych wykazała, że nawet mały udział leków biopodobnych w rynku ma istotny wpływ na konkurencję cenową, a z kolei duży udział w rynku nie gwarantuje znacznego zmniejszenia cen.

Redukcja cen była czynnikiem zwiększającym zużycie preparatów G-CSF. Jednak istniały różnice w zakresie wzrostu zużycia między poszczególnymi krajami europejskimi. Największy wzrost obserwowano w Rumunii, na Słowacji, w Polsce i Słowenii. W Belgii, Czechach, Danii, Irlandii i Holandii zużycie w całej klasie produktów zwiększyło się istotnie, natomiast odnotowano bardzo mały wzrost zużycia, a nawet jego zmniejszenie w grupie preparatów biopodobnych/referencyjnych. Z kolei we Francji, na Węgrzech, we Włoszech i w Szwecji wzrost zużycia preparatów biopodobnych/referencyjnych był znacząco większy niż w całej klasie produktów. Wydaje się, że na takie zróżnicowanie zmian na rynkach krajowych wpłynęło kilka czynników: cena początkowa, system refundacji i ustalania cen leków w poszczególnych krajach oraz sytuacja ekonomiczna.

Dane analizowane w tej pracy przeglądowej pokazały, że wprowadzenie leków biopodobnych spowodowało



zmiany rynku farmaceutycznego zgodne z oczekiwaniami. Nastąpiło obniżenie cen i zwiększenie dostępu chorych do preparatów G-CSF. Konkurencja wpłynęła nie tylko na grupę preparatów biopodobnych/referencyjnych, ale także na całą klasę produktów. Jednak te zmiany były korzystne również dla firm farmaceutycznych — całkowite wydatki na preparaty G-CSF były wyższe w 2013 niż w 2006 roku. Największy wzrost wydatków odnotowano w Rumunii (600%) i Polsce (213%), najmniejszy w Czechach (3%) i Szwecji (6%). Te różnice wskazują, że w niektórych krajach, podejmując decyzje dotyczące refundacji, skupiano się głównie na kosztach leków, zamiast uwzględnić szerszy obraz obejmujący całkowity koszt stosowania leku u pacjenta. Przykłady te pokazują wyraźnie, że zasady podejmowania decyzji przez płatnika mają podstawowe znaczenie dla uzyskania zrównoważonego i efektywnego kosztowo funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej.

## Piśmiennictwo

- The global use of medicines: Outlook through 2016. IMS Institute for Healthcare Informatics 2012. Available from: [http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Global%20Use%20of%20Medicines%20Outlook%20Through%202016/Medicines\\_Outlook\\_Through\\_2016\\_Report.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Global%20Use%20of%20Medicines%20Outlook%20Through%202016/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf).
- Long D. The business of biosimilars. HDMA Distribution Management Conference and Expo, March 2015, Orlando, USA. Available from: [https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwibzJGkr7bLahWqC5oKHQtCBxYQFggmMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.healthcaredistribution.org%2F~%2Fmedia%2Fpdfs%2Feducation%2F2015-dmc-presentations%2Ftu-e-f3-biosimilars-biz.ashx%3Fia%3Den&usq=AFQjCNFKbl8Ky9SY-9XHsigejN\\_OBdtavXA&cad=rja](https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwibzJGkr7bLahWqC5oKHQtCBxYQFggmMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.healthcaredistribution.org%2F~%2Fmedia%2Fpdfs%2Feducation%2F2015-dmc-presentations%2Ftu-e-f3-biosimilars-biz.ashx%3Fia%3Den&usq=AFQjCNFKbl8Ky9SY-9XHsigejN_OBdtavXA&cad=rja).
- Blackstone E.A., Fuhr J.P. The economics of biosimilars. *Am. Health Drug Benefits* 2013; 6: 469–478.
- Welte K., Platzer E., Lu I. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985; 82: 1526–1530.
- Pisani J., Bonduelle Y. Opportunities and barriers in the biosimilar market: Evolution or revolution for generics companies? Pharmaceutical strategy consultants at Pricewaterhouse Coopers LLP. 2006. Available from: <http://www.slideshare.net/genericpharma/opportunitiesandbarriersinthebiosimilarmarketevolutionorrevelutionforgenericscompanies-110114081144phpapp02>.
- The impact of biosimilar competition. IMS Health 2015. Available from: [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwial9Po3JXLahVomHIKHxz4B0cQFgggMAA&url=http%3A%2F%2Fec.europa.eu%2FDocsRoom%2Fdocuments%2F14547%2Fattachments%2F1%2Ftranslations%2Fen%2Frenditions%2Fnative&usq=AFQjCNE5J1vs8Yk16T2zfNjBNVEL\\_oQg&bvm=bv.115339255,d.bG](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwial9Po3JXLahVomHIKHxz4B0cQFgggMAA&url=http%3A%2F%2Fec.europa.eu%2FDocsRoom%2Fdocuments%2F14547%2Fattachments%2F1%2Ftranslations%2Fen%2Frenditions%2Fnative&usq=AFQjCNE5J1vs8Yk16T2zfNjBNVEL_oQg&bvm=bv.115339255,d.bG).
- Rovira J., Espín J., García L., Olyr de Labry A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *EmiNet* 2011. Available from: <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwB9qj5sLbLahXKa5oKHbjkASUQFggkMAA&url=http%3A%2F%2Fec.europa.eu%2FDocsRoom%2Fdocuments%2F7651%2Fattachments%2F1%2Ftranslations%2Fen%2Frenditions%2Fpdf&usq=AFQjCNHF1O5abRKI-Vgl-q8PzEEMd0hOsg>.
- Lenograstim given CPMP panel backing. *The Pharma Letter* 1993. Available from: <http://www.thepharmaletter.com/article/lenograstim-given-cpmp-panel-backing>.
- Marketing Authorization Received for RPR's Granocyte(R) in Fourteen Additional Countries. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/marketing-authorization-received-for-rprs-granocyte-in-fourteen-additional-countries-74929607.html>.
- MacConnachie A.M. Colony stimulating factors: G-CSFs-filgrastim (Neupogen) and lenograstim (Granocyte). *Intensive Crit. Care Nurs* 1998; 14: 49–50.
- Höglund M. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) — what is the difference? *Med. Oncol.* 1998; 15: 229–233.
- Mattii L., Battolla B., Azzarà A., D'Urso G., Montali U., Petri M. Glycosylated or non-glycosylated G-CSF differently influence human granulocyte functions through RhoA. *Leuk. Research* 2005; 29: 1285–1292.
- Mattii L., Battolla B., Azzarà A., D'Urso G., Montali U., Petri M. Glycosylation interference on RhoA activation: Focus on G-CSF. *Leuk. Research* 2011; 35: 265–267.
- Azzarà A., Carulli G., Rizzuti-Gullaci A., Capochiani E., Petri M. Lenograstim and Filgrastim Effects on Neutrophil Motility in Patients Undergoing Chemotherapy: Evaluation by Computer-Assisted Image Analysis. *Am. J. Hematol.* 2001; 66: 306–307.
- Sourgens H., Lefrere F. A systematic review of available clinical evidence — filgrastim compared with lenograstim. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 49: 510–518.
- Fischer J.C., Frick M., Wassmuth R., Platz A., Punzel M., Wernet P. Superior mobilisation of haematopoietic progenitor cells with glycosylated G-CSF in male but not female unrelated stem cell donors. *British J. Haematol.* 2005; 130: 740–746.
- Uddin S., Russell P., Farrell M., Davy B., Agrawal S.G. Use Of Biosimilar G-CSF Compared With Lenograstim In Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplant and In Sibling Allogeneic Transplant. *Ther. Adv. Hematol.* 2015; 6: 53–60.
- Kim I.H., Park S.K., Suh O.K., Oh J.M. Comparison of lenograstim and filgrastim on haematological effects after autologous peripheral blood stem cell transplantation with high-dose chemotherapy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19: 753–759.
- Orciuolo E., Buda G., Marturano E. i wsp. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. *Leuk. Research* 2011; 35: 899–903.
- 1999 Annual Report Amgen. Available from: [https://www.zonebourse.com/AMGEN-INC-4847/pdf/165403/Amgen,%20Inc.\\_Rapport-annuel.pdf](https://www.zonebourse.com/AMGEN-INC-4847/pdf/165403/Amgen,%20Inc._Rapport-annuel.pdf).
- Simmons L.C., Reilly D., Klimowski L. i wsp. Expression of full-length immunoglobulins in *Escherichia coli*: rapid and efficient production of aglycosylated antibodies. *J. Immunol. Methods* 2002; 263: 133–147.
- Sar N., Dalva K., Ilhan I.E. Comparison of filgrastim and lenograstim in pediatric solid tumors. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 30: 655–661.
- Rubino C., Laplanche A., Patte C., Michon J. Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 750–755.
- Neymark N. Assessing the economic value of anticancer therapies. Springer-Verlag, Berlin 1998: 211–247.
- Danova M., Chiroli S., Rosti G., Doan Q.V. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori* 2009; 95: 219–226.
- Lyman G.H., Lalla A., Barron R.L., Dubois R.W. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim primary prophylaxis in women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy in the United States. *Clin. Ther.* 2009; 31: 1092–1104.
- Whyte S., Cooper K.L., Stevenson M.D., Madan J., Akehurst R. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health* 2011; 14: 465–474.
- Fust K., Maschio M., Barron R. i wsp. Cost-effectiveness of prophylaxis treatment strategies for febrile neutropenia in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 133: 446–453.
- FDA approves new treatment for severe neutropenia in certain cancer patients, 2012. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317392.htm>.
- Sandoz launches Zarxio™ (filgrastim-sndz), the first biosimilar in the United States, 2015. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/sandoz-launches-zarxiotm-filgrastim-sndz-first-biosimilar-united-states>.
- Assessment report for Tevagrastim. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000827/WC500036667.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000827/WC500036667.pdf).
- Advisory Committee Briefing Material: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Tbo-filgrastim. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM350157.pdf>.
- CHMP Assessment report for Nivestim. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001142/WC500093664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf).

34. CHMP Assessment report for Zarzio. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000917/WC500046528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000917/WC500046528.pdf).
35. CHMP Assessment report for Grastofil. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002150/WC500154066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002150/WC500154066.pdf).
36. Battelle Technology Partnership Practice: Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies, 2015. Available from: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf>.
37. Phase 3 Clinical Trial Costs Exceed \$26,000 per Patient, 2006. Available from: <http://www.prnewswire.com/news-releases/phase-3-clinical-trial-costs-exceed-26000-per-patient-56447427.html>.
38. FDA summary review (application number 125553Orig1s000) for Zarzio®. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125553Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000SumR.pdf).
39. FDA Clinical review 3/26/98. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094446.pdf>.
40. Assessment report for Lonquex. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002556/WC500148382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf).
41. Hoggatt J., Tate T.A., Pelus L.M. Role of lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Int. J. Nanomedicine* 2015; 10: 2647–2652.
42. Apotex pegfilgrastim biosimilar under FDA review. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Apotex-pegfilgrastim-biosimilar-under-FDA-review>.
43. Medicines use and spending shifts: A Review of the Use of Medicines in the U.S. in 2014. IMS Health 2015. Available from: [http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/IIIH\\_Use\\_of\\_Medicines\\_Report\\_2015.pdf](http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/IIIH_Use_of_Medicines_Report_2015.pdf).
44. Smoyer K.E., Jones C.A., Lane P. Uptake of filgrastim 'Biosimilars' in the United States: Analysis of a Medical Transcription Database of Patient Office Visits, 2015. Available from: [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/51/pdf/files/PCN345.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdf/files/PCN345.pdf).
45. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. IMS Institute for Healthcare Informatics 2014. Available from: [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing\\_biosimilar\\_uptake\\_and\\_competition\\_in\\_European\\_markets.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf).