



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

**Marcin Stajszczyk<sup>1</sup>, Izabela Obarska<sup>2</sup>, Marek Brzosko<sup>3</sup>, Eugeniusz Józef Kucharz<sup>4</sup>,  
Włodzimierz Samborski<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu

<sup>2</sup>HealthCare System Navigator, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>5</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi w Poznaniu

# Leki biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce — jak zwiększyć dostęp pacjentów do terapii

## Biologic drugs in rheumatic diseases in Poland — how to increase patient access to treatment

### STRESZCZENIE

Leki biologiczne zrewolucjonizowały terapię chorób zapalnych i onkologicznych w ciągu ostatnich 15 lat. Duża skuteczność tych leków wiąże się także z dużymi kosztami dla systemu ochrony zdrowia. Z tego powodu dostęp do wielu terapii nie jest powszechny i zależy od sytuacji budżetowej państwa, jak również od prowadzonej przez niego polityki lekowej. Dostępność leczenia biologicznego w zapalnych chorobach reumatycznych w Polsce jest nadal bardzo mocno ograniczona na skutek zawężających kryteriów włączenia w programach lekowych oraz puli środków publicznych przeznaczanych przez płatnika na ich realizację. Różne szacunki i badania pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z ostatnich lat wskazują, że leki biologiczne stosowało 1,3–2,94%, w tym część w ramach badań klinicznych. Konkurencja leków biopodobnych powinna prowadzić do zwiększenia dostępności leczenia biologicznego dla większej liczby chorych z powodu sukcesywnego

obniżania kosztów terapii. Potencjał wejścia na Polski rynek biologicznych leków biopodobnych w obszarze reumatologii nie został dotychczas w pełni wykorzystany, a przyczyn tego faktu może być wiele. Najistotniejsze, to brak aktywnej polityki lekowej państwa wobec leków biopodobnych, w tym brak szerokiego porozumienia dotyczącego wykorzystania oszczędności uzyskiwanych dzięki ich wprowadzeniu, niewystarczające działania edukacyjno-informacyjne skierowane do pacjentów i lekarzy, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków biopodobnych i referencyjnych, ale także istotnych korzyści dla systemu ochrony zdrowia i pacjentów, wynikających z dostępności leków biopodobnych. Ważne znaczenie ma również brak spójnej polityki zamiennictwa leków biopodobnych w państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz niespójna polityka informacyjna producentów leków referencyjnych i biopodobnych.

**Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 118–125**

**Słowa kluczowe: choroby reumatyczne; leki biologiczne; leki biopodobne; dostęp do leczenia**

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Marcin Stajszczyk  
Oddział Reumatologii i Chorób  
Autoimmunologicznych Śląskiego  
Centrum Reumatologii, Rehabilitacji  
i Zapobiegania Niepełnosprawności  
w Ustroniu  
ul. Szpitalna 11  
43–450 Ustroń  
e-mail: marcin.stajszczyk@mp.pl

## MIEJSCE LEKÓW BIOLOGICZNYCH W SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA

Leki biologiczne zrewolucjonizowały terapię chorób zapalnych i onkologicznych w ciągu ostatnich 15 lat. Duża skuteczność tych leków wiąże się także z dużymi kosztami dla systemu ochrony zdrowia. Z tego powodu dostęp do wielu terapii nie jest powszechny i zależy od sytuacji budżetowej państwa, jak również od prowadzonej przez niego polityki lekowej.

Zgodnie z danymi zawartymi w raporcie *QuintilesIMSInstitute* (obecnie IQVIA), opublikowanym w 2016 roku wartość globalnego rynku leków biologicznych do 2020 roku przekroczy kwotę 390 mld dolarów amerykańskich, a produkty biologiczne będą stanowiły 28% całego rynku leków [1, 2].

Mając na uwadze powyższe, wydaje się oczywistym, że leki biopodobne, konkurując cenowo z lekami referencyjnymi, mogą przynieść miliardowe oszczędności w kilku kluczowych obszarach terapeutycznych, takich jak reumatologia, onkologia, hematologia, dermatologia i gastroenterologia [3, 4]. Twórcy raportu zakładają, że skumulowane oszczędności w systemach ochrony zdrowia samych tylko pięciu wiodących rynków Unii Europejskiej, wynikające z wprowadzenia leków biopodobnych, mogą wynieść, do wspomnianego powyżej okresu, 50–100 mld EUR [1, 2]. Biorąc pod uwagę szacunki *QuintilesIMSInstitute* rynek leków biologicznych w Polsce do końca 2018 roku przekroczy wartość 1 mld EUR. W roku tworzenia raportu rynek ten wart był 830 mln EUR, przy czym w latach 2013–2016 odnotowano 10-procentowy wzrost rok do roku [2].

Pośród wszystkich leków biologicznych najbardziej kosztochłonne dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce są obecnie przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne/rozpuszczalne receptory. Z powodu utraty ochrony patentowej kluczowych cząsteczek, takich jak adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab oraz trastuzumab, stanowią najszybciej rozwijającą się grupę leków.

Leki biologiczne to leki, których substancja czynna została wytworzona przez żywe komórki hodowane *in vitro*. W większości są to duże cząsteczki białkowe. Synteza białek w żywych komórkach ulega pewnym modyfikacjom, a tym samym możliwe są pewne różnice w budowie leków. Muszą one mieścić się jednak w precyzyjnie określonych granicach [5].

Lek biopodobny to lek biologiczny wyprodukowany jako bardzo podobna kopia leku

biologicznego innowacyjnego wcześniej zarejestrowanego. Lek biopodobny nie jest lekiem generycznym w ujęciu farmakologicznym. Dopuszczenie leku biopodobnego do stosowania wymaga badań określających jego podobieństwo strukturalne, badań za pomocą testów biologicznych, badań farmakokinetycznych i badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Lek biopodobny musi cechować się określoną biorównoważnością i jego produkcja, podobnie jak produkcja leku oryginalnego, podlega ścisłemu nadzorowi agencji rejestracyjnej [5].

Postęp w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych, jaki dokonał się w ostatnich dekadach, opiera się z jednej strony na skutecznym leczeniu klasycznymi lekami modyfikującymi jak metotreksat [6], a z drugiej na lekach biologicznych. Przez lata były to jedynie leki innowacyjne, a obecnie coraz szerzej stosowane są już leki biopodobne. Konkurencja leków biopodobnych powinna prowadzić do zwiększenia dostępności leczenia biologicznego dla większej liczby chorych z powodu sukcesywnego obniżania kosztów terapii.

## POTENCJAŁ LEKÓW BIOPODOBNYCH W KSZTAŁTOWANIU RYNKU

Na podstawie obecnie obowiązujących zapisów ustawy refundacyjnej, warunkujących objęcie refundacją leku biopodobnego, obligujących podmiot odpowiedzialny do obniżenia ceny leku biopodobnego o co najmniej 25% w stosunku do ceny leku referencyjnego, można spodziewać się, że do końca 2020 roku skumulowane oszczędności dla płatnika publicznego z tytułu wprowadzenia leków biopodobnych dla przeciwciał monoklonalnych oraz białek fuzyjnych/rozpuszczalnych receptorów wyniosą w Polsce ponad 100 mln EUR [2].

Dotychczasowe obniżki urzędowych cen zbytu oraz limitów finansowania dla biopodobnego i referencyjnego infliksymabu oraz etanerceptu przedstawiają się następująco:

- w porównaniu z ceną referencyjnego infliksymabu i limitem finansowania z grudnia 2013 roku, zgodnie z obecnie obowiązującym obwieszczeniem na dzień 1 maja 2018 roku, cena najtańszego leku w grupie stanowiąca limit finansowania jest o 33% niższa [7, 8];
- w porównaniu z ceną referencyjnego etanerceptu i limitem finansowania z czerwca 2016 roku, zgodnie z obecnie obowiązującym obwieszczeniem na dzień 1 maja

2018 roku, cena najtańszego leku w grupie stanowiąca limit finansowania jest o 25% niższa [8, 9].

Efektywna cena średnioroczna dla biopodobnego infliksymabu w pierwszym roku kalendarzowym objęcia refundacją była niższa o kolejnych kilka procent i wynikała z prowadzonych postępowań przetargowych na poziomie podmiotów leczniczych. Co ważne, także cena oryginalnego infliksymabu musiała ulec obniżce do poziomu limitu finansowania, przy czym udział w rynku dla leku oryginalnego był niski. W przypadku etanerceptu cena leku biopodobnego na poziomie przetargów również uległa dalszemu obniżeniu o kilka procent, ale udział w rynku w pierwszym roku był tak niski, że nieistotny z punktu widzenia kosztów płatnika. Warto jednak podkreślić, że dzięki wprowadzeniu pierwszego odpowiednika średnioroczna cena referencyjnego etanerceptu w pierwszym roku kalendarzowym refundacji leku biopodobnego uległa obniżeniu w stosunku do ceny urzędowej o około 18%. Na stopień udziału w rynku i średnioroczną skalę obniżek cen leków referencyjnych i biopodobnych w pierwszym roku kalendarzowym wpływ miał na pewno czas objęcia refundacją, dla infliksymabu styczeń, a dla etanerceptu lipiec danego roku. W drugim pełnym roku kalendarzowym od objęcia refundacją biopodobnego etanerceptu średnioroczna cena leku biopodobnego była o 42% niższa, a referencyjnego etanerceptu o 35% niższa w porównaniu z okresem obowiązywania wyłączności rynkowej [10].

To pokazuje, że zapewnienie dostępności leków biopodobnych przynosi korzyści dla systemu i pacjentów, bo prowadzi do realnie niższych kosztów terapii daną cząsteczką. Co warto pokreślić, także cena leku referencyjnego ulega znacznemu obniżeniu, co oczywiście nie miałyby miejsca przy braku konkurencji. W ten sposób zarówno lek referencyjny, jak i biopodobny stanowią konkurencję dla innych leków biologicznych i stają się efektywną kosztowo opcją leczenia w tych samych wskazaniach klinicznych.

Obniżki procentowe cen leków biologicznych w Polsce, biorąc pod uwagę średnie ceny w kraju, są jednak wciąż mniejsze niż w krajach skandynawskich i na pewno czas, w jakim są uzyskiwane, jest znacznie dłuższy niż w krajach, które prowadzą aktywną politykę lekową, co jest mniej korzystne dla systemu i pacjentów. Przykładowo w Norwegii, w przetargu centralnym, zorganizowanym przez *Norwegian Hospital Procurement Trust, Division*

*Pharmaceuticals*, obniżka ceny biopodobnego infliksymabu w 2015 roku osiągnęła 69%, natomiast w 2016 roku wyniosła 60%, w stosunku do ceny leku referencyjnego, a biopodobny infliksymab objął ponad 95% rynku. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku biopodobnego etanerceptu, który w 2016 roku stanowił już ponad 82% rynku, a jego cena była niższa o 47% od ceny leku oryginalnego [11, 12].

Znaczące obniżki cenowe zaobserwowano również w Wielkiej Brytanii, gdzie w okresie od marca 2016 do lutego 2017 roku najtańszy biopodobny infliksymab osiągnął redukcję ceny na poziomie 59%, obejmując jednak swym zasięgiem zaledwie 29% rynku, natomiast biopodobny etanercept osiągnął 36% obniżkę ceny, przy 20% udziale w rynku [13].

Pomimo faktu, że oryginalny infliksymab w przywołanym powyżej okresie stanowił wciąż 56% rynku i jego cena uległa obniżeniu jedynie o 21%, a oryginalny etanercept stanowił 80% rynku, z redukcją ceny wynoszącą niespełna 15%, oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii osiągnęły łącznie ponad 36 mln funtów szterlingów [13].

Należy ponownie zaznaczyć, że ustalony przez Ministerstwo Zdrowia limit finansowania w Polsce dla infliksymabu i etanerceptu, który stanowi podstawę do obliczenia oficjalnej obniżki cen tych leków (na podstawie urzędowych cen zbytu), jest ceną maksymalną dla podmiotów leczniczych, którą płatnik zrefunduje na podstawie faktury zakupu. W postępowaniach o udzielenie zamówienia publicznego ulega ona w większości przypadków dalszemu znacznemu obniżeniu, zarówno w przypadku leku biopodobnego, jak i oryginalnego. Aktualnie efektywne ceny leków biologicznych referencyjnych i biopodobnych nie różnią się istotnie i na etapie postępowań przetargowych osiągają poziomy jeszcze niedawno nieprognozowane.

Patrząc na ogromne znaczenie terapeutyczne produktów biologicznych oraz biorąc pod uwagę ich wysoką kosztocłonność dla systemów opieki zdrowotnej, wydaje się, że wchodzące na rynki Europy oraz Stanów Zjednoczonych leki biopodobne dają ogromną szansę na poprawienie sytuacji budżetowej decydentów, a co za tym idzie zwiększenia dostępności leczenia biologicznego dla pacjentów, nie tylko za pomocą tej samej cząsteczki w tej samej populacji, ale także poprzez poszerzenie wskazań refundacyjnych dla już refundowanych leków, jak również zwiększenie nakładów na innowacje, czyli obejmowanie

refundacją nowych cząsteczek. Brak jednolitego podejścia w państwach członkowskich Unii Europejskiej do leków biopodobnych, wskazuje na niewłaściwe zrozumienie możliwości, jakie niosą one ze sobą. Polska należy do krajów, które nie prowadzą aktywnej polityki lekowej ukierunkowanej na wykorzystanie potencjału leków biopodobnych w celu zwiększenia dostępu pacjentów do terapii biologicznych.

## **POLITYKA LEKOWA A DOSTĘP PACJENTÓW DO TERAPII**

Dostępność leczenia biologicznego w zapalnych chorobach reumatycznych w Polsce jest nadal bardzo mocno ograniczona na skutek zawężających kryteriów włączenia w programach lekowych oraz puli środków publicznych przeznaczanych przez płatnika na ich realizację. Różne szacunki i badania pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z ostatnich lat wskazują, że leki biologiczne stosowało 1,3–2,94%, w tym część w ramach badań klinicznych, co stawia Polskę w ogonie Unii Europejskiej, włączając w to kraje Europy Środkowo-Wschodniej [14–16].

Wejście na Polski rynek biologicznych leków biopodobnych nie spowodowało dotychczas znaczącego, skokowego zwiększenia liczby leczonych pacjentów w obszarze reumatologii [17]. W przypadku infliksymabu z uwagi na bardzo małą preskrypcję u pacjentów z chorobami reumatycznymi objęcie refundacją leków biopodobnych dla tej cząsteczki nie miało praktycznie żadnego wpływu na leczoną populację. W okresie od czerwca 2014 do czerwca 2016 roku liczba pacjentów nowo włączonych do programów lekowych we wskazaniach reumatologicznego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczykowego zapalenia stawów wynosiła 2935. Wzrost ten można uznać za naturalny przyrost w okresie 2-letnim, na który nie miało wpływu wprowadzenie do refundacji leków biopodobnych. W okresie od czerwca 2016 do marca 2018 roku przyrost nowych pacjentów wyniósł 3012, czyli porównując z wcześniejszym 2-letnim okresem był o 2,6% większy [17]. Dane z 2018 roku obejmują czas do końca marca, czyli nie stanowią pełnego 2-letniego okresu, biorąc jednak pod uwagę stały trend z ostatnich miesięcy, można się spodziewać, że do końca czerwca zostanie włączonych około 350 nowych pacjentów, co dałoby różnicę okres do okresu około 14%.

Biorąc pod uwagę fakt, że od lipca 2016 roku refundacją objęty został biopodobny etanercept, czyli lek o istotnym udziale w rynku, potwierdzonej skuteczności we wszystkich wskazaniach klinicznych objętych leczeniem w ramach programów lekowych, z dobrym profilem bezpieczeństwa i wygodny w podaniu drogą podskórną, można było wstępnie założyć, że przyczyni się to do istotnie większej poprawy dostępności pacjentów do leczenia biologicznego. Potencjał wejścia na rynek leku biopodobnego dla istotnej w praktyce klinicznej cząsteczki nie został jednak w pełni wykorzystany, a przyczyn tego faktu może być wiele.

Po pierwsze są to niewystarczające działania edukacyjno-informacyjne podejmowane przez decydentów, skierowane zarówno do pacjentów, jak i lekarzy, w tym podstawowej i specjalistycznej opieki medycznej, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków biopodobnych i referencyjnych [18].

Niestety w Polsce do chwili obecnej nie przeprowadzono żadnych badań, które pozwoliłyby określić poziom wiedzy lekarzy na temat leków biopodobnych, ich wzajemnego zamiennictwa oraz korzyści płynących z ich szerokiego zastosowania.

Dobrym przykładem w tym zakresie dla wszystkich państw członkowskich Unii Europejskiej pozostają Niemcy, gdzie decydenci wyznaczyli lekarzom procentowe cele odnośnie udziału leków biopodobnych w ogólnej preskrypcji, jednocześnie kierując do każdego lekarza osobiście materiały przedstawiające korzyści płynące dla systemu z tejże ordynacji wraz z informacją na temat skuteczności i bezpieczeństwa biosymularów oraz ich zamiennictwa względem oryginału [1, 2].

Potwierdzeniem sukcesu, jaki odnieśli Niemcy w polityce lekowej dotyczącej leków biopodobnych, jest raport grupy badawczej BioTrends opublikowany w sierpniu 2015 roku, weryfikujący poziom wiedzy lekarzy na temat leków biopodobnych. Większość lekarzy uczestniczących w ankiecie we Francji, Niemczech oraz w Stanach Zjednoczonych stwierdziło, że posiada co najmniej umiarkowaną wiedzę na temat leków biopodobnych, ale tylko w Niemczech aż 50% respondentów uznało, że ich wiedza jest duża, bądź też bardzo duża (dla porównania we Francji opinię taką wyraziło 32% respondentów, a w Stanach Zjednoczonych 34%) [19].

Kolejnym przykładem ankiety badającej poziom wiedzy lekarzy, różnych specjalności, jest badanie przeprowadzone w Stanach



Zjednoczonych w okresie pomiędzy listopadem 2015 a styczniem 2016 roku w grupie 1201 respondentów, które wykazało, że 50–57% onkologów, w porównaniu z 44% gastroenterologów, 38% dermatologów i zaledwie 35% reumatologów, było przekonanych o porównywalności bezpieczeństwa i skuteczności leków biopodobnych, zarówno w przypadku nowo włączanych, jak i wcześniej leczonych lekiem oryginalnym pacjentów [20, 21].

Drugą przyczyną obecnego stanu rzeczy w Polsce jest niewystarczająca polityka informacyjna prowadzona przez decydentów, a w szczególności płatnika publicznego, dotycząca rzeczywistych korzyści ekonomicznych wynikających z szerokiego zastosowania leków biopodobnych w praktyce klinicznej oraz całkowity brak polityki informacyjnej odnoszącej się do sposobu wykorzystania wygenerowanych w systemie oszczędności. Od momentu objęcia refundacją pierwszego biopodobnego infliksymabu w Polsce, które miało miejsce w styczniu 2014 roku, lekarze prowadzący terapię pacjentów w ramach programów lekowych nie posiadają informacji czy stosowanie przez nich leków biopodobnych oraz ciągłe obniżki cen leków, zarówno biopodobnych, jak i oryginalnych, w postępowaniach przetargowych, poniżej wynegocjowanych poziomów cenowych (limitów finansowania) przez Ministerstwo Zdrowia, w jakikolwiek sposób przyczynia się do zwiększenia dostępu pacjentów do terapii innowacyjnych lub poszerzenia wskazań refundacyjnych dla terapii już istniejących. Nie posiadają też informacji czy zaoszczędzone środki zasilają budżet programów lekowych w reumatologii czy wykorzystywane są przez budżet państwa do innych celów.

Dla przykładu w kilku regionach Włoch wprowadzono regulację, która obliguje do przeznaczania 50% oszczędności wynikających z zastosowania leków biopodobnych na zwiększenie budżetu dla leków innowacyjnych [2].

W Wielkiej Brytanii wykonano analizę pokazującą w jaki sposób zmienił się dostęp pacjentów do już istniejących opcji terapeutycznych, po wprowadzeniu do refundacji leków biopodobnych dla infliksymabu i etanerceptu. Analiza ta, obejmująca okres od marca 2014 do lutego 2017 roku, wyraźnie wskazała istotny statystycznie średni miesięczny wzrost zużycia adalimumabu o 0,48%, abataceptu o 2,97%, certolizumabu pegol o 1,9%, golimumabu o 3,06% oraz tocilizumabu o 2,24%. Nie zaobserwowano natomiast wzrostów wykorzystania, ani w przypadku etanerceptu

(0,4% wzrost nieistotny statystycznie), ani w przypadku infliksymabu (0,03% spadek nieistotny statystycznie), czyli leków, które wygenerowały oszczędności i których szersze stosowanie może przynieść kolejne [13].

## ZAMIENICTWO I EKSTRAPOLACJA WSKAZAŃ

Kolejnym bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na przekonanie lekarzy w Polsce do stosowania leków biopodobnych jest brak spójnej polityki zamiennictwa w państwach członkowskich Unii Europejskiej [22, 23].

Dopuszczanie do obrotu leków biopodobnych w krajach Unii odbywa się na podstawie dyrektywy Parlamentu Europejskiego z 2004 roku oraz wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), która każdorazowo wymaga przeprowadzenia badań klinicznych potwierdzających podobieństwo leku biopodobnego do produktu leczniczego referencyjnego dopuszczonego do obrotu, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Rejestracja nowego produktu leczniczego biopodobnego odbywa się na podstawie opinii naukowej EMA. Decyzja o wprowadzeniu leku biopodobnego do obrotu wydawana jest natomiast przez Komisję Europejską. Żaden z tych organów nie decyduje jednak o zasadach zamiennictwa leków biologicznych i pozostawia tę kwestię do samodzielnego rozstrzygnięcia przez poszczególne państwa członkowskie wspólnoty. Stąd, pomimo centralnej rejestracji leków biopodobnych, brak jest spójności dotyczącej zasad ich zamiennictwa względem leków referencyjnych [22, 23].

W większości państw Unii Europejskiej, wliczając w to wielką piątkę (EU-5) decyzję o zamianie podejmuje lekarz. Powszechne zamiennictwo występuje w Estonii, Francji, na Litwie i w Polsce. W Norwegii i Danii uznaje się, że wszyscy pacjenci, w tym również już aktywnie leczeni, kwalifikują się do terapii lekami biopodobnymi, a wybór leku biologicznego odbywa się w przetargu centralnym, w którego organizacji aktywny udział biorą lekarze eksperci. Finansowanie świadczenia opiera się na rodzaju stałej wyceny jak w przypadku grup jednorodnych, co stanowi zachętę i motywację dla szpitali, żeby prowadzić leczenia najbardziej efektywnie kosztowo [2].

W Danii zgodnie z wytycznymi RADS (*Råd for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin*) każdy lek biologiczny i leki biopodobne są w pełni zamiennie do czasu udowodnienia, że

tak nie jest [24]. W Irlandii natomiast istnieje możliwość zamiany leku biologicznego tylko na jeden wybrany lek biopodobny, ale nie całą gamę leków biopodobnych w okresie prowadzonej terapii [25].

Mniejsza rozbieżność dotyczy akceptacji krajów UE, co do kwestii ekstrapolacji wskazań, choć i w tym przypadku zdarzają się różnice.

W procesie rejestracji leku biopodobnego EMA wymaga bowiem wyłącznie jednego badania klinicznego III fazy w wybranym wskazaniu klinicznym, jednym ze wskazań rejestracyjnych leku referencyjnego. Jeśli badanie wykazuje równoważność biologicznego leku biopodobnego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z produktem referencyjnym w jednym wskazaniu, EMA uznaje, że uzasadnione jest rozszerzenie rejestracji leku biopodobnego na wszystkie wskazania produktu oryginalnego. Celem, jaki jej przyświecał w tym względzie, było przede wszystkim przyspieszenie procesu wchodzenia leków biopodobnych do praktyki klinicznej oraz uniknięcie niepotrzebnych kosztów po stronie firm farmaceutycznych, które wprost mogłyby się przełożyć na wzrost cen leków biopodobnych i obniżenie tym samym konkurencyjności na rynku leków biologicznych. W większości państw europejskich, decydenci nie mają wątpliwości, co do słuszności procedury ekstrapolacji wskazań, przyjętej przez EMA. Wyjątkiem jest Bułgaria, Chorwacja, Słowacja i Serbia. W przypadku Chorwacji i Serbii wskazania zarejestrowane na podstawie ekstrapolacji nie są refundowane [11, 26].

Kolejną kwestią, która utrudnia lekarzom zdobycie rzetelnych informacji, jest niespójna polityka informacyjna producentów leków referencyjnych i biopodobnych dotycząca ich równoważności. Interes różnych producentów leków nie zawsze jest zbieżny z interesem płatnika publicznego i interesem społecznym.

Bierna polityka lekowa regulatora i płatnika w stosunku do leków biologicznych w tym biopodobnych, ograniczająca się jedynie do polityki cenowej względem firm farmaceutycznych skutkuje niewykorzystaną szansą na poprawę dostępności pacjentów do nowoczesnego leczenia. Brak jakiegokolwiek motywacji finansowej dla podmiotów leczniczych oraz lekarzy prowadzących terapię stanowiących zachętę do stosowania w praktyce klinicznej leków biopodobnych lub generalnie tańszych skutecznych terapii również nie pozostaje bez

znaczenia. W większości państw UE istnieje system zachęt, w tym również finansowych, które są realizowane po osiągnięciu przez lekarzy określonego poziomu preskrypcji leków biopodobnych. Przykładowo w Belgii i Francji poziom ten wynosi 20% [11, 26–28].

Należy przy tym zaznaczyć, że z jednej strony lekarze w Polsce nie widzą w szerszym kontekście korzyści płynących ze zwiększania udziału w rynku przez leki biopodobne, a z drugiej dodatkowo znaczne obniżki cen leków biologicznych, dla których refundacją objęte są już leki biopodobne, uzyskiwane na poziomie szpitali w postępowaniach przetargowych, nie przekładają się na wzrost ich udziału w rynku tylko zaoszczędzone środki są wykorzystywane do zwiększenia puli pacjentów na innych, często znacznie droższych terapiach o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Oczywiście w uzasadnionych przypadkach klinicznych, w zależności od obrazu klinicznego choroby istnieje konieczność indywidualnego doboru leku dla chorego, ale w przypadkach, kiedy brak jest takiego uzasadnienia, stosowanie leków znacznie droższych przekłada się wprost na zmniejszenie dostępności leczenia biologicznego dla pacjentów. Aktualnie w postępowaniach przetargowych różnice w cenie poszczególnych leków mogą sięgać nawet 100%.

Niezbędna jest zatem racjonalna polityka lekowa państwa ukierunkowana na zwiększenie dostępności pacjentów do leczenia biologicznego. Nie powinna się ona ograniczać jedynie do polityki cenowej wobec podmiotów odpowiedzialnych, ale zawierać liczne elementy edukacyjne dla lekarzy i pacjentów oraz system motywacyjny dla podmiotów leczniczych i lekarzy, którzy efektywnie kosztowo realizują leczenie. Istotne obniżenie kosztów terapii już refundowanymi lekami biologicznymi, jakie ma miejsce obecnie, a jeszcze bardziej będzie widoczne w najbliższym czasie, także za sprawą wejścia na rynek europejski dwóch leków biopodobnych dla adalimumabu, otwiera pole do złagodzenia kryteriów kwalifikacji do programów lekowych, a w niedalekiej przyszłości być może do refundacji leczenia biologicznego w formie podskórnej w lecznictwie otwartym. Pozwoli również na refundację nowych skutecznych leków biologicznych, jak inhibitory IL-17A [29, 30] i IL-23 oraz stosowanych drogą doustną inhibitorów JAK [31], które stanowią kolejny krok milowy w terapii chorób zapalnych.

## ABSTRACT

Biologic drugs have revolutionized the treatment of inflammatory and oncological diseases over the past 15 years. High efficiency of these drugs is also associated with high costs for the health care system. For this reason, access to many therapies is not common and depends on the country budget situation as well as on their drug policy. The availability of biological treatment in inflammatory rheumatic diseases in Poland is still very limited due to restrictive inclusion criteria in drug programs as a condition for reimbursement and a pool of public funds allocated by the payer for their implementation. Various estimates and studies of patients with rheumatoid arthritis in recent years indicate that biologic drugs used between 1.3 and 2.94% of them, including some in clinical trials. The competition of biosimilar medicines should lead to increased availability of biological treatment for a larger number of patients due to the successive reduction in the cost

of therapy. The potential of biosimilars entry into the Polish reimbursement system in the area of rheumatology has not yet been fully exploited, and might be lots of reasons for this fact. The most important is the lack of an active drug policy towards biosimilar medicines, including the lack of settlement accepted by all stakeholders how to use the savings obtained through their introduction. The second one is insufficient educational and informational activities directed to patients and doctors regarding the effectiveness and safety of biosimilar and reference medicines, but also far-reaching benefits for the medical system and patients resulting from the availability of biosimilar medicines. The lack of a consistent policy regarding interchangeability of biosimilars in the European Union and the inconsistent information policy of the producers of reference and biosimilar medicines is also important.

**Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 118–125**

**Key words: rheumatic diseases; biologic drugs; biosimilars; access to treatment**

## Piśmiennictwo

1. Aitken M. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. The Role of Functioning Competitive Markets. IMS Institute Biosimilar Report, march 2016: march.
2. Aitken M, Kluszczynski T, Bury O. Potencjał leków biopodobnych dla systemów ochrony zdrowia. Raport QuintilesIMS Institute, listopad 2016.
3. Kanters TA, Stevanovic J, Huys I, et al. Adoption of Biosimilar Infliximab for Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Inflammatory Bowel Diseases in the EU5: A Budget Impact Analysis Using a Delphi Panel. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 322, doi: [10.3389/fphar.2017.00322](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00322), indexed in Pubmed: [28620302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620302/).
4. Declerck P, Simoens S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. *Biosimilars.* 2012; 33, doi: [10.2147/bs.s33524](https://doi.org/10.2147/bs.s33524).
5. Kucharz EJ, Stajszycki M, Batko B, et al. Biopodobne leki biologiczne w reumatologii. *Forum Reumatol.* 2017; 3(4): 191–204.
6. Świerkot J, Batko B, Wiland P, Jędrzejewski M, Stajszycki M. Methotrexate treatment for rheumatoid arthritis in Poland: Retrospective analysis of patients in routine clinical practice. *Reumatologia.* 2018; 56(1): 3–9, doi: [10.5114/reum.2018.74741](https://doi.org/10.5114/reum.2018.74741), indexed in Pubmed: [29686436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686436/).
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/01/obwieszczenie>.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018>.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/2/2016/04/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf>.
10. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. <http://www.nfz.gov.pl/>.
11. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0190147, doi: [10.1371/journal.pone.0190147](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190147), indexed in Pubmed: [29284064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284064/).
12. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6): 974–982, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209166](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209166), indexed in Pubmed: [26964144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964144/).
13. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of Infliximab and Etanercept Biosimilars on Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Utilisation and NHS Budget in the UK. *BioDrugs.* 2017; 31(6): 533–544, doi: [10.1007/s40259-017-0252-3](https://doi.org/10.1007/s40259-017-0252-3), indexed in Pubmed: [29127626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127626/).
14. Stajszycki M. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce. Raport Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2013 roku. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>.
15. Stajszycki M, Świerkot J, Batko B, et al. Biologic therapy for rheumatoid arthritis treatment in Poland: retrospective analysis of patients in routine clinical practice. *J. Clin. Rheumatol.* 2016; 22(3): 123–124 (abstract).

16. Batko B, Stajszyk M, Świerkot J, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Archives of Medical Science*. 2017; doi: 10.5114/aoms.2017.71371.
17. Protokoły Zespołu Koordynacyjnego ds Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. <http://nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/reumatologia-protokoły-z-posiedzen,9.html>.
18. Lyles A. Biosimilars: patient and physician acceptability is the fifth hurdle to market competition. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2015; 4(1): 6–7, doi: 10.5639/ga-bij.2015.0401.002.
19. Smith D, Leane S, Yoshimoto, M. Acceptance of Biosimilars Across Physician Specialties. *BioTrends Research Group*. 2015.
20. Simoens S, Jacobs I, Popovian R, et al. Assessing the Value of Biosimilars: A Review of the Role of Budget Impact Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2017; 35(10): 1047–1062, doi: 10.1007/s40273-017-0529-x, indexed in Pubmed: 28660473.
21. Cohen H, Beydoun D, Chien D, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther*. 2017; 33(12): 2160–2172, doi: 10.1007/s12325-016-0431-5, indexed in Pubmed: 27798772.
22. European Medicines Agency: Information guide for healthcare professionals Biosimilars in the EU Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf).
23. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017; 31(2): 83–91, doi: 10.1007/s40259-017-0210-0, indexed in Pubmed: 28120313.
24. Rads. RADS anbefaling vedrørende brug af biosimilært infliximab. 2015 Mar. [http://www.regioner.dk/~media/Mediebibliotek\\_2011/SUNDHED/Medicin/R%C3%A5det%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Notat%20om%20biosimil%C3%A6re%20I%C3%A6gemidler%20maj%202015%20-%20193929.ashx](http://www.regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/R%C3%A5det%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Notat%20om%20biosimil%C3%A6re%20I%C3%A6gemidler%20maj%202015%20-%20193929.ashx).
25. HPRA. Guide to Biosimilars for Healthcare Professionals and Patients. 2015 Dec 4. <http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-ocuments/guide-to-biosimilars-for-healthcare-professionals-and-patients-v1.pdf?sfvrsn=6>.
26. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, et al. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *Biomed Res Int*. 2018; 2018(Article ID 9597362): 9 pages, doi: 10.1155/2018/9597362.
27. Convention 2016 Nouvelle ROSP: l'Assurance Maladie; 2017. . <http://convention2016.ameli.fr/valoriser-lactivite/nouvelle-rospl/>.
28. Toekomstpactvoor de patiënt met de farmaceutische industrie (Pact of the future for the patient with the pharmaceutical industry) 2015. <http://www.deblock.belgium.be/sites/default/files/articles/20150727%20toekomstpact.pdf>.
29. Stajszyk M, Kucharz EJ, Batko B, et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartracją - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatol*. 2017; 3(2): 110–118.
30. Kucharz EJ, Stajszyk M, Batko B, et al. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatol*. 2017; 3(2): 119–125.
31. Kucharz EJ, Stajszyk M, Kotulska A, et al. Application of tofacitinib in management of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2018; 56 in press.