БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ – ЗАКОНОДАТЕЛНИ РЕШЕНИЯ И НАВЛИЗАНЕ НА ПАЗАРА

Г. Петрова[1], В. Бояджиева[2,3], Н. Стоилов[2,3], К. Ташков[1]

[1]Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София
[2]Факултет по медицина, Медицински университет – София
[3]УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

Резюме. *Биоподобните лекарства са идентични по структура и сходни по процес на производство с оригиналните биологични лекарства. Навлизането им в терапевтичната практика довежда до намаление на цените и респективно на разходите за лечение, но този процес протича с различна скорост в европейските държави. Настоящият преглед обобщава резултатите от литературата за различните законодателни решения и тяхното влияние върху навлизането на биоподобни лекарствени продукти на европейските пазари. Проучени са публикувани научни статии, в това число и официални законодателни документи, които разглеждат навлизането на биоподобни лекарства на европейските пазари. Резултатите показват, че за биологични продукти се отделят 36% от разходите за лекарства в Европа, като пазарът достига 78,6 милиарда евро през 2021 г. и нараства с 10,5% годишно през последните пет години. Новите биологични продукти представляват ~15% от новите активни вещества, централно одобрени от EMA през 2020 г. Общият европейски пазар на биоподобни продукти достига 8,8 милиарда евро през 2021 г. За да ускорят навлизането на биоподобни лекарства, държавите прилагат различни мерки, които въздействат върху търсенето и предлагането, като формиране на по-ниска цена от цената на оригинала, реимбурсиране до цената на биоподобния, политика по замяна с биоподобни и други. Все още достъпът, измерен като индекс на наличност и време за навлизане, е затруднен в редица държави, но законодателните мерки подпомагат по-бързото навлизане на биоподобните продукти на европейските пазари.*

Ключови думи: *биоподобни лекарствени продукти, европейски пазари, законодателни решения*

Въведение

Таргетните биологични терапии през последните десетилетия променят лечението на социалнозначими тежки заболявания като онкологични, автоимунни, множествена склероза и др. Синтезът на биологичните лекарства посредством живи организми и биотехнологични методи (рекомбинантна ДНК технология) значително се различава от класическия химичен синтез, поради което обособяването им като лекарствени продукти води след себе си и нужда от адаптирано, специфично за тях законодателство [1, 2]. Като лекарствени продукти, тези молекули са със значително по-тежка маса, изградени са от аминокиселини и са разделени в 3 категории – продукти, които имат висока концентрация на ендогенни фактори и се използват като заместителна терапия, моноклонални антитела, блокиращи патологични сигнални пътища в клетките, и дизайнерски протеини, които мимикрират разтворими рецептори, рецепторни антагонисти или протеини [3]. Основните разлики между малки химични молекули и биологични лекарствени продукти са систематизирани в таблица 1. От една страна, биологичните молекули са изключително чувствителни към начина на производство и използвания биотехнологичен подход, докато химичните структури могат да бъдат получени по разнородни начини до стабилна малка молекула. От друга страна, тези малки молекули не водят до имуномедиирани реакции, за разлика от биологичните молекули [4].

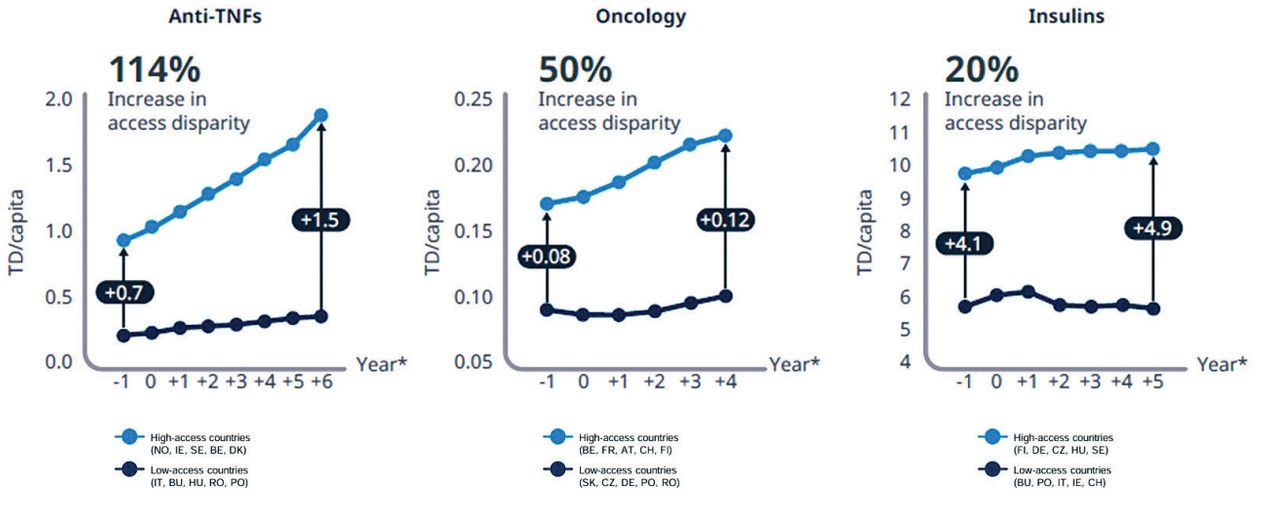
Именно поради по-голямата сложност за производство, изследване и клинично изпитване биологичните продукти отнемат значително по-висок ресурс за докарване на пазара. Анализ на Boston Consulting Group за 2017 година показва, че средната цена за производство на биологичен продукт (включително биоподобен) в САЩ е 60 $, докато средната цена на опаковка химически лекарствен продукт е 5 $ (включително генерични лекарствени продукти) [6]. Това определя и една от основните разлики на пазара на биологични и биоподобни лекарствени продукти – конкурентността на средата. Възможността за лесен синтез прави конкурен-

Таблица 1. Основни разлики между биологични и химични молекули (адаптирано от Declerck et al. [5])

Биологични лекарства	**Малки химични молекули**
Производство посредством живи клетъчни култури	Производство посредством химични реакции
Високо молекулно тегло (> 1 KDa)	Ниско молекулно тегло (0.1-1 KDa)
Комплексна, хетерогенна структура	Дефинирана, праволинейна структура
Силно зависими от производствения процес	В голяма степен независими от производствения процес
Трудни за характеризиране	Абсолютно характеризуеми
Нестабилни	Стабилни
Имуногенни	Неимуногенни

цията при генеричните лекарствени продукти изключително висока, което като последствие води до оптимизиране на разходите, свързани с производствения процес [7]. Противоположно на това, сложните научни методи за синтез на биологични лекарства възпрепятстват високата конкуренция, особено поради непонятността на вътрешните процеси в хост-клетките, което прави производството на биоподобни трудно [8, 9]. Допълнително, биологичните продукти много често се прилагат в болнични условия, което е допълнителен фактор към високите разходи за терапия [10]. Всички тези фактори водят до нарастване на разходите за лечение, поради което анализите за навлизането на биоподобни лекарства във фармацевтичния пазар и спестяванията, които биха реализирали, са от особен интерес. Анализ на IQVIA за 2020 година показва, че достъпът до биоподобни лекарства ще доведе до спестяване на 100 милиарда долара през следващите 5 години [11], перспективите в Европа са сходни, където за 2021 година биологичните продукти са представлявали 36% от общия лекарствен пазар, а спестяванията от употребата на биоподобни лекарства се изчислява на 30 милиарда евро [12]. Въпреки ползите, свързани с биоподобните лекарства, достъпността до тях остава ограничена, а разликата между държавите от Западна и Източна Европа нараства (фиг. 1).

За да улесни процеса по прием на биоподобни лекарства, Европейската комисия провежда ежегодни разговори със заинтересовани страни, където се разглеждат всички аспекти на биоподобните. Европейската комисия има съществена роля в обучението на медицински специалисти, тъй като синтезът на биологични лекарства е строго специфичен и дори един референтен, оригинален продукт може да се превърне в „биоподобен“ по дефиниция, ако производителят промени нещо по производствения процес [13]. В последното си ръководство от 2017 година Европейската лекарствената агенция (EMA) дефинира 3 термина, свързани с биологичната терапия – заменяемост, превключване и заместване [14]. *Заменяемост* се отнася до заменянето на биологичен продукт с друг, който е със същия клиничен ефект, замяна на оригинален с биоподобен или биоподобен с биоподобен. *Превключване* описва преминаването от един биологичен на



Фиг. 1. Достъпност до биоподобни в западноевропейски и източноевропейски държави

друг със същата терапевтична цел. *Заместването* се разглежда като аспект на фармацевтична замяна на оригинален с биоподобен поради финансови съображения.

Очевидно производството, ценообразуването, замяната на биологични продукти и техните биоподобни е предмет със строга специфичност и много индивидуални особености. Това породи интереса към разглеждане на законодателните решения и достъпността на биоподобни на пазара.

Материал и методи

Проведен бе литературен обзор на публикуваните през последните 10 години проучвания на законодателството и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, публикувани официални законодателни документи и влиянието им върху пазара на биологични лекарствени продукти в Европа. Три от откритите проучвания, които разглеждат пазара на ниво ЕС, Източна Европа и България, бяха систематизирани и дискутирани последователно по година на публикуване. Обхванати са базите данни PubMed и Google Scholar. Филтърът на ключовите думи бе “biosimilar”, “Policies” OR “Policy”, “Uptake”, “Access” OR “Accesibility”

Резултати и обсъждане

Едно от най-широкомащабните проучвания в областта е публикувано през 2017 година от Moorkens и колектив [1]. В него авторите провеждат анкетно проучване сред 24 държави, от които 20 – членки на ЕС, и 4 извън него – Русия, Исландия, Норвегия, Сърбия, относно местното законодателство, свързано с биологични оригинали и биоподобни лекарства. Въпросникът е организиран в 5 сегмента: Наличие на пазар, Ценообразуване, Реимбурсиране, Политики, контролиращи търсенето, и наличие на Политики, повлияващи възприемчивостта към биоподобни за няколко селектирани биологични лекарства. По отношение пазарната наличност се наблюдава по-високо присъствие на биологичните продукти в болничната среда (таблица 2).

В по-голямата си част селектираните продукти са налични както в амбулаторна, така и в болнична среда, с изключение на infliximab извън ЕС. Според авторите рестрикциите се дължат главно на локалната организация на системата на здравеопазване.

Поради високите разходи, свързани с употребата им, авторите анализират и броя на реимбурсираните биологични молекули със съответното международно непатентно наименование (таблица 3). От разгледаните държави, единствено Германия реимбурсира всички налични и регистрирани на Европейския пазар биоподобни лекарствени продукти.

Наблюдава се сравнително по-добър достъп в страните от Европейския съюз, където силно се отличават по-развитите пазари. В по-големите пазари има по-голям брой реимбурсирани продукти, съответно достъпът е по-добър.

Във всички държави се наблюдава известно ниво на регулация на лекарствените продукти, със забележими разлики. Най-честите механизми за ценообразуване са вътрешнореферентното ценообразуване, като процентът на намаление на цената може да варира между държавите и може да бъде фиксиран или да варира в диапазон. Външното референтно ценообразуване е често срещано, особено в държави с по-ниско икономическо развитие. Практика на свободни цени съществува в много малко държави (таблица 4). Цялостно, в почти всички държави има няколко механизъма за определяне на пределна цена в амбулаторната грижа.

Таблица 2. Брой продукти, налични на пазара в А – амбулаторни, и Б – болнични условия в държавите

Продукт	Filgrastrim		Epoetin		Somatropin		Insulin		Follitropin		Infliximab		Etanercept	
Наличие	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЕС														
Брой държави	14	21	16	20	14	17	20	16	17	15	7	19	13	19
Извън ЕС														
Брой държави	2	4	2	4	4	3	4	4	2	4	0	4	3	4

Таблица 3. Брой възстановени биологични молекули в страните

Продукт	Filgrastim	Epoetin	Somatropin	Insulin	Follitropin	Infliximab	Etanercept
ЕС							
Австрия	4	3	1	-	-	2	1
Белгия	4	2	1	1	2	2	1
България	2	2	1	1	2	2	1
Хърватия	5	2	1	1	2	2	-
Чехия	4	2	1	1	2	3	1
UK	4	2	1	1	1	2	1
Естония	3	-	1	1	2	2	-
Финладия	4	2	1	1	1	2	1
Франция	5	2	1	1	2	3	1
Германия	8	7	1	1	2	3	1
Ирландия	5	1	1	1	1	2	1
Италия	5	2	1	1	2	2	1
Латвия	4	1	1	-	1	2	-
Малта	1	-	-	-	-	1	-
Нидерландия	4	3	1	1	2	3	1
Полша	5	1	1	1	2	2	1
Португалия	3	2	-	-	1	1	-
Словения	4	1	1	1	2	1	-
Испания	5	3	1	1	2	3	1
Швеция	4	2	1	1	1	2	1
Извън ЕС							
Исландия		-	1	-	1	2	1
Новрегия	3	1	1	1	2	2	1
Русия	2	-	1	-	-	-	-
Сърбия	2	1	1	-	-	2	1

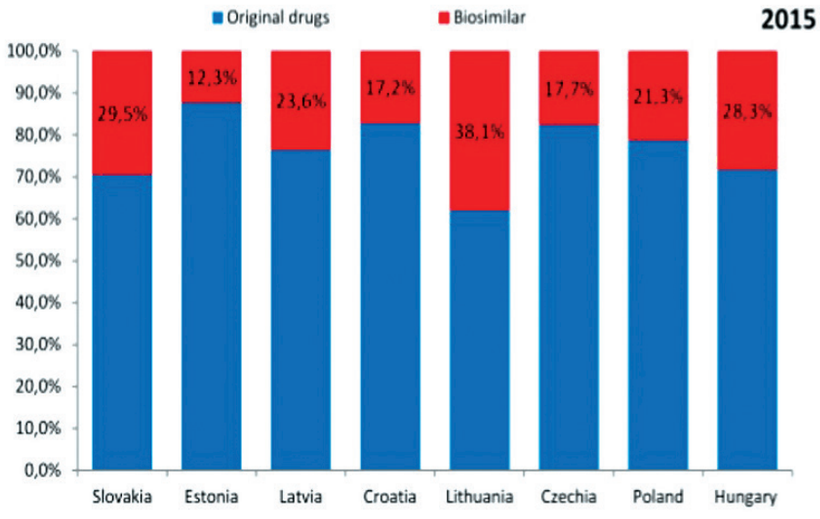
Таблица 4. Политики относно биоподобните продукти в анализираните държави

Държава	Ценообразуване	Вътрешно референтно ценообразуване	Стимули за предписване	Замяна
ЕС				
Австрия	Първи биоподобен – 38% от цената, втори – още 15%; Референтът намалява с 30% след 3 месеца	Да	Да	Не
Белгия	Цената се договаря, а референтът задължително намалява цената си	Не	Да	Не
България	Няма разлики за биоподобните и останалите ЛП	Не	Да	Не
Хърватия	Първи биоподобен 15% намаление, втори още 10%	Да	Не	Не
Чехия	Първи биоподобен 30%, без промяна в референта	Да	Не	Не
UK	Ценово количествено договоряне, отстъпки	Не	Да	Не
Естония	Поне 15% по-ниска цена	Да	Да	Да
Финладия	Поне 30% по-ниска цена на ниво ТЕ	Не	Да	Не
Франция	Около 10%-20% по-ниска и фиксирана цена	Да	Да	Да
Германия	Свободни цени, отстъпки при търгове с фондове	Да	Да	Да/Не
Ирландия	Договорни цени 10%-20% по-ниски	Не	Не	Не
Италия	20% по-ниска цена	Не	Да	Не
Латвия	Първи—под 30%, втори още 5%, трети още 5%	Да	Не	Да
Малта	Търгове по INN под максимално определена цена	Не	Не	Не

Всички държави искат по-ниски цени от референта. 13 от 24 държави имат вътрешно референтно ценообразуване в рамките на едно INN, 14 имат стимули за предписване на биоподобни, само 6 позволяват замяна. Резултатите от проучването показват интересна зависимост между разликата в достъпността. Половината от държавите имат политика, насочена към преподписването на квотен принцип, при който лекарите са задължени да предпишат биоподобен продукт, но същевременно с това много малко държави позволяват замяна на биоподобни на ниво аптека. Допълнително, квотните принципи не са задължителни и не са свързани с допълнително обучение относно биосъвместимостта. Това подчертава ролята на EMA и Европейската комисия, които редовно организират обучение на заинтересованите страни [16, 17]. Като страна с добра практика се отличава Норвегия, където има проведено проучване, изследващо безопасността и ефикасността от смяната между оригинална и биоподобна молекула [18], като този подход може да подпомогне разбирането и нагласите на лекарите относно предписването на биоподобни продукти, тъй като няколко европейски проучвания сочат, че тяхното разбиране може да бъде подобрено [19].

Политиките по ценообразуване и реимбурсиране се очертават като водещи икономически фактори относно цената на терапия с биоподобни, поради което второто проучване разглежда източноевропейската перспектива и законодателство и по-специфично – наличието на особени законодателни елементи за този лекарствен клас [20]. Авторите провеждат анкетно проучване с България, Чехия, Унгария, Естония, Хърватска, Латвия, Литва, Полша, Словакия и Румъния, като се допитват до местни експерти относно политиките за ценообразуване и реимбурсиране на биологични лекарства, като допълнително събират информация за реимбурсираните биологични продукти за 2014 и 2015 година. Законодателният анализ показва, че нито една страна няма специфични законодателни изисквания към ценообразуването и реимбурсирането на биоподобни продукти. Обикновено биоподобните са налични на пазара с по-ниска цена от оригиналния продукт, като се използва вътрешно референтно ценообразуване, но нивата на реимбурсация са 100% посъвместно. Интересното е, че макар и при

всички държави да е разрешено заместването или превключването към биоподобен, във всички се наблюдава по-висок дял на разходите за оригиналните молекули (фигура 2). Това проучване подчертава нуждата от въвеждане на мерки, които да стимулират предписването на биоподобни лекарства, както и обучението на здравните лица, тъй като малко от тях знаят, че дори оригинални компании променят и оптимизират производствения процес, с което дори оригинална молекула може да се счита за биоподобна [21].



Фиг. 2. Съотношение на разходите за оригинални (синьо) и биоподобни ЛП (червено)

Липсата на строго дефинирана политика за ценообразуване на биологични и биоподобни лекарства на европейско ниво води и до голяма вариабилност в цените между оригиналните продукти в ЕС. Това е и обект на изследване на третото проучване, проведено от Manova и колектив [22], което изследва разликата в цените единствено в областта на ревматоидния артрит между 17 европейски държави. Авторите изследват цената и наличието на биологични продукти в тези държави, които са от референтната кошница на България. При оригиналните продукти на ниво производител се наблюдават различия в цената, които варират от 22% до 69%, докато на ниво аптека разликите в цените могат да бъдат между 62% и 95%. От изследваните 6 лекарствени продукта – adalimumab, etanercept, rituximab, golimumab, tocilizumab, infliximab, 4 имат налични на пазара биоподобни във всички държави. Интересното е, че сред биоподобните разликата между тях и референтния продукт е между 33% и 36%, което потвърждава благоприятния ефект на биоподобните лекарства върху разходите в здравеопазването.

Заключение

Европейските държави последователно се повлияват една от друга и се наблюдава сходство между политиките в областта на биологичните лекарства. По-специфично, подходите към ценообразуване и реимбурсиране са сходни. Въпреки това се наблюдава различно ниво на развитие на политиките в областта на обучение на медицински специалисти относно заменяемостта между оригинал и биоподобен, както и по отношение на методите за контролиране на цените между болнично и амбулаторно приложение, поради което там се наблюдава значително ниво на вариабилност в цените. Макар в повечето страни да има обществени поръчки в областта на болничните продукти [23], поради което има механизми за отстъпки, в аптечната практика тези механизми не са налични. В бъдеще може да се очаква, че основната пречка пред възприемането на биоподобните продукти е по-доброто обучение на специалисти и пациенти относно разликата.