

# Dostępność i ograniczenia w stosowaniu leczenia biologicznego w Polsce

Oliwia Bachanek<sup>1</sup>, Jakub Mitura<sup>1</sup>, Jakub Pawlikowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Etyki i Filozofii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup> Zakład Etyki i Filozofii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Bachanek O, Mitura J, Pawlikowski J. Dostępność i ograniczenia w stosowaniu leczenia biologicznego w Polsce. Med Og Nauk Zdr. 2015; 21(3): 266–271. doi: 10.5604/20834543.1165351

## Streszczenie

**Wprowadzenie.** Leki biologiczne to substancje pochodzenia naturalnego oraz produkowane metodami inżynierii genetycznej. Te obiecujące farmaceutyki są coraz powszechniej stosowane na świecie, jednak w Polsce wciąż istnieje wiele barier utrudniających ich rozpowszechnienie.

**Cel pracy.** Celem pracy jest zwrócenie uwagi środowiska medycznego na aktualną sytuację leków biologicznych na polskim rynku farmaceutycznym i skłonienie do refleksji nad problemami związanymi z ograniczeniami narzuconymi przez sytuację finansową w krajowej służbie zdrowia.

**Skrócony opis stanu wiedzy.** Cena leków biologicznych jest na tyle wysoka, że nie są one dostępne dla przeciętnego polskiego pacjenta. Obecnie z leków tych korzysta jedynie 1% potrzebujących. Pomimo to rzadko są one uwzględniane na listach leków refundowanych. Ponadto wytyczne programów lekowych dotyczące nie tylko kwalifikacji, ale także kontynuacji leczenia, nie zawsze odpowiadają realiom klinicznym. Nadziej na poprawę sytuacji stało się pojawienie się na rynku leków biopodobnych, jednakże ich stosowanie budzi wiele kontrowersji natury zarówno medycznej, jak i etycznej.

**Podsumowanie.** Istotne jest, aby podmioty ustalające zasady dostępności i finansowania terapii biologicznej dostrzegły, że dzięki skutecznemu leczeniu zwiększy się produktywność osób chorych. W przypadku braku odpowiedniego leczenia rośnie bowiem absencja chorobowa, przybywa osób niepełnosprawnych i kandydujących do otrzymywania należnych im świadczeń finansowych. Należy też pamiętać, że leczenie biologiczne wymagają nie tylko osoby dorosłe, ale również dzieci, a przy obecnym niżu demograficznym jeszcze bardziej istotna wydaje się trafna terapia, pozwalająca na przyszłą aktywizację zawodową najmłodszych pacjentów.

## Słowa kluczowe

leczenie biologiczne, leki biopodobne, reumatologia

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Leki biologiczne są przedmiotem wielu publikacji naukowych. Historia ich użycia sięga 1986 roku, kiedy to Rada Europejska wydała *Dyrektywę 87/22/EWG* [1, 2] w sprawie wprowadzania do obrotu produktów leczniczych o wysokiej technologii, szczególnie pochodzących z biotechnologii. Od tego czasu, dzięki szybkiemu postępowi technologicznemu, na rynku farmaceutycznym pojawiło się wiele nowych biologicznych produktów leczniczych. Tylko w latach 1995–2007 w Europie zarejestrowano 105 leków biologicznych, w USA natomiast liczba ta sięgnęła 136 [3]. Były to głównie cytokiny, hormony, czynniki krzepnięcia, przeciwciała monoklonalne, szczepionki oraz cząsteczki wykorzystywane w terapii komórkowej i tkankowej. Literatura medyczna pełna jest zarówno opisów badań nad substancjami wchodzącymi w ich skład, prób klinicznych, nadziei na terapię licznych schorzeń, jak też prac oceniających biofarmaceutyki z perspektywy czasu – zarówno przychylnie, jako sposób na wyciszenie patologicznych procesów zapalnych, ale także krytycznie, w świetle działań niepożądanych.

Niniejsza praca ma na celu zwrócenie uwagi środowiska medycznego na aktualną sytuację leków biologicznych rynku farmaceutycznego. Przedstawiona została sytuacja leczenia

biologicznego w Polsce na tle innych krajów – Unii Europejskiej oraz państw Europy Wschodniej. Celem artykułu jest skłonienie do refleksji nad problemami związanymi z ograniczeniami narzuconymi przez sytuację finansową w krajowej służbie zdrowia.

## OPIS STANU WIEDZY

Według definicji zgodnej z *Dyrektywą 2001/83/WE* Parlamentu Europejskiego, „biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą” [1].

Leki biologiczne możemy podzielić na dwie grupy – leki pochodzenia naturalnego oraz leki pozyskiwane z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej [1]. Do pierwszej grupy należą takie leki, których substancje aktywne są pozyskiwane z organizmów żywych bądź też z krwi ludzkiej (np. heparyna, albumina czy streptokinaza). Druga grupa obejmuje substancje przetworzone biotechnologicznie, bo pozyskane przy pomocy komórek lub mikroorganizmów, do których wprowadzono obce geny (najczęściej są to tzw. rekombinowane białka). Najczęściej stosowane są leki ingerujące w układ immunologiczny, działające na proces zapalny lub komórki nowotworowe. Takie substancje są,

Adres do korespondencji: Oliwia Bachanek, Marysin, ul. Kobałtowa 6, 21-002 Jaskół  
E-mail: jolieviet@gmail.com

Nadesłano: 10 października 2014; zaakceptowano do druku: 23 marca 2015

w uproszczeniu, celowanymi lekami przeciwzapalnymi, ponieważ w określony sposób oddziałują na różne etapy procesu zapalnego.

Leki biologiczne różnią się od tradycyjnych farmaceutyków budową oraz procesem wytwarzania. Są to bowiem białka wytwarzane przez żywe komórki. Muszą więc zawsze być podawane parenteralnie, gdyż ulegają trawieniu w przewodzie pokarmowym człowieka. Produkcja takich leków podlega zupełnie innej kontroli niż tradycyjna synteza. Co ważne, możliwe są drobne różnice pomiędzy końcowymi produktami, ponieważ na różnych etapach produkcji leku mogą zachodzić pewne zmiany, co wynika z faktu, iż jest to proces przeprowadzany z użyciem żywych komórek. Przy obecnych standardach kontroli jakości produktów medycznych różnice te nie mają jednak znaczenia klinicznego. Ogromny nacisk kładzie się na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wytwarzanych leków, co jednak generuje ogromne koszty produkcji. Również farmakokinetyka leków biologicznych jest zupełnie inna niż ksenobiotyków – nie ma w tym przypadku aktywnych metabolitów, nie ma interakcji z innymi lekami.

Terapia biologiczna uważana jest przez licznych specjalistów za rewolucję w leczeniu wielu ciężkich chorób. Substancje te są bowiem wysoce skuteczne, czego przyczyną jest ich celowane działanie na konkretne mechanizmy w organizmie człowieka. Podawane w chorobach reumatycznych wykazują znaczną skuteczność, zwłaszcza u pacjentów niereagujących na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby. Pacjenci leczeni biologicznie odczuwają znaczącą redukcję bólu, co pozwala im zmniejszyć dawki leków przeciwbólowych [4]. Ponadto, dzięki szybkiemu działaniu leków biologicznych, czas hospitalizacji pacjenta jest krótszy, co wiąże się z obniżeniem kosztów. Dużym plusem z punktu widzenia pacjenta jest również wygoda w stosowaniu – podaje się je zwykle raz w tygodniu, a niektóre jedynie raz w miesiącu.

Leki biologiczne mają też jednak swoje wady. Nie tylko nie są skuteczne u wszystkich chorych, co więcej, nie dają one trwałego wyleczenia – ich działanie, nawet uwzględniając fakt wywoływania długotrwałych remisji, jest, jak wspomniano wyżej, objawowe. Długotrwałe remisje zaś pojawiają się w małym odsetku, jeśli leczenie nie jest kontynuowane [5].

Należy również pamiętać, że w czasie terapii biologicznej zdarzyć się mogą działania niepożądane – stanowią one zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego i zawsze należy je uwzględniać, rozważając włączenie leczenia. Działania niepożądane związane są przede wszystkim z problemem immunogenności – przy podawaniu obcego białka istnieje bowiem ryzyko wywołania u pacjenta reakcji immunologicznej. Takie reakcje nadwrażliwości zależą od stopnia humanizowania i zastosowanego adiuwantu. Jednakże inżynieria genetyczna rozwija się bardzo prędko i leki biologiczne są ciągle udoskonalane, a wszystko po to, aby takim efektem ubocznym zapobiegać. Przykładowo, pierwsze przeciwciała monoklonalne były wyłącznie zwierzęce – mysie – w przypadku terapii szpiczaka. Wiązało się to z licznymi reakcjami nadwrażliwości na obce gatunkowo białko. Dodano jednak udział genu ludzkiego i tak powstały formy mieszane – chimeryczne (75% sekwencji ludzkich) i humanizowane (95% sekwencji ludzkich), a także w pełni ludzkie. Nie są to więc już białka obcogatunkowe i odpowiedź organizmu na nie jest inna [6]. Efekty uboczne wynikają również z nadmiaru wydzielanych cytokin i zaburzenia ich równowagi. Może to skutkować np. obniżeniem odporności, co może prowadzić do wystąpienia takich chorób jak gruźlica czy listerioza.

Groźne bywają też reakcje nieimmunologiczne – zaburzenia krążenia, upośledzenie słuchu, etc.

Istnieje również wiele przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych i zawsze należy je rozważyć przed włączeniem terapii. Do najważniejszych z nich należą: czynne i utajone zakażenie gruźlicą, choroba nowotworowa, ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa, ciężkie zakażenia, stwardnienie rozsiane, wirusowe zapalenia wątroby i zakażenie HIV.

Do wprowadzenia leku biologicznego na rynek potrzeba szeregu licznych badań laboratoryjnych i klinicznych. Badania *in vitro* wykonywane być powinny jako pierwsze i ich wyniki powinny być podstawą do rozpoczęcia badań *in vivo*. Działania takie są niezbędne, ponieważ wszelkie różnice ilościowe i jakościowe w składowych lekach mogą wywierać wpływ na ich funkcje biologiczne czy być przyczyną reakcji nadwrażliwości. Oczywiście takie działania niepożądane są trudne do przewidzenia w badaniach na zwierzętach i powinny być ocenione w badaniach klinicznych [6]. Wszystko to wiąże się oczywiście z bardzo wysokimi kosztami terapii. Leczenie biologiczne wymaga ogromnych nakładów finansowych nie tylko ze względu na stawiane mu wysokie wymagania dotyczące wprowadzenia na rynek, ale także na konieczność ciągłego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

Na końcową formę i aktywność leku biologicznego wpływa bowiem bardzo wiele zmiennych. Zalicza się do nich wektory dla genów kodujących białka, linie komórkowe używane w procesie produkcji leku, warunki ich hodowli, sposoby oczyszczania, modyfikacje posttranslacyjne oraz sposoby przygotowania ostatecznej postaci leku, jak na przykład pakowanie czy przechowywanie [7]. W Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych podmioty odpowiedzialne za kontrolę procesów produkcji leków biologicznych dbają o to, aby różnice w składzie i bioaktywności leków dopuszczanych do obrotu nie miały znaczenia klinicznego. Z inną sytuacją mamy do czynienia poza tymi obszarami – istnieją doniesienia, że na terenie Korei, Chin, Argentyny i Indii różnice w omawianych wyżej cechach *in vivo* sięgają 71–226%, a produkty dopuszczane do użytku są tam nierzadko niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego [8, 9]. Według prawa europejskiego natomiast leki biologiczne uzyskują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie ze scentralizowanymi, ściśle określonymi procedurami. Zatem odpowiedzialność leży w gestii Komisji Europejskiej, która działa w tym obszarze poprzez struktury EMA – ogólne zasady rejestracji biologicznych produktów leczniczych oraz zasady rejestracji leków biopodobnych określone są bowiem w *Dyrektywie 2001/83/WE* Parlamentu Europejskiego i w *Rozporządzeniu 726/2004* Parlamentu, a także w wytycznych wydawanych przez EMA [1]. Na terenie Unii Europejskiej istnieje także scentralizowany wymóg okresowej kontroli efektów leczenia. *Rozporządzenie 1235/2010*, a także *Dyrektywa 2010/84* wprowadziła dla produktów leczniczych, które mają być dokładniej monitorowane, dodatkowe oznakowanie w postaci czarnego trójkąta równobocznego i sformułowania: „Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu”, które znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w ulocie dołączonej do leku [1]. Takie obserwacje pacjentów to jednak nie tylko dbałość o chorych aktualnie leczonych, ale też troska o przyszłość – na ich podstawie tworzy się tzw. rejestry leków biologicznych, które są ważnym źródłem informacji o przebiegu leczenia biologicznego oraz jednocześnie

uzupełnieniem badań klinicznych. Dzięki tym danym można ocenić w dłuższej perspektywie skuteczność i bezpieczeństwo, a także mniej lub bardziej odległe skutki terapii w nie-selekcjonowanej grupie pacjentów.

W Polsce od 192700 do 385400 osób choruje na choroby reumatyczne. Biologicznie leczonych jest w tym momencie około 2500 pacjentów z RZS, 1200 chorych na ZZSK, ponad 500 chorych na ŁZS i ponad 500 dzieci z MIZS [10]. Niestety, nadal jest to bardzo mało – jedynie 0,66–1,33%. Jesteśmy na poziomie Szwecji z 2003 roku, gdzie dziś terapię biologiczną otrzymuje 11,38–22,26% pacjentów z RZS. W lepszej sytuacji są też takie kraje jak Czechy (2,18–4,46%), Niemcy (10,08–20,16%), Hiszpania (9,38 – 18,76%) czy Anglia (11,46 – 22,92%) [10]. Aktualnie EMA zarejestrowała leki biologiczne do terapii trzech zapalnych chorób reumatycznych: osiem substancji do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (abatacept, adalimumab, certolizumabpegol, etanercept, golimumab, infliksimab, rituksimab i ticilizumab), pięć do leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksimab) oraz sześć do leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (leki stosowane w terapii AS oraz ustekinumab) [11]. Pomimo scentralizowanego procesu rejestracji i wytycznych do zastosowania klinicznego, w poszczególnych krajach Europy występują znaczące różnice w finansowaniu leków biologicznych – przede wszystkim w kryteriach refundacji i liczbie refundowanych leków. Tak więc, pomimo rejestracji, nie wszystkie leki biologiczne są finansowane we wszystkich schorzeniach. Przykładowo, w Rumunii tylko cztery leki – infliksimab, adalimumab, etanercept i rituksimab – były w 100% refundowane do końca 2013 roku [11]. Faktem jest, że koszty leczenia biologicznego są ogromne i ważnym czynnikiem determinującym jego dostępność jest sytuacja ekonomiczna danego kraju. Badania wskazują jednoznacznie, że pacjenci z Europy Wschodniej cierpiący na RZS są w gorszej kondycji zdrowotnej niż w Europie Zachodniej [11]. Częstość występowania chorób reumatycznych różni się znacznie w poszczególnych krajach, co ma związek oczywiście nie tylko z wielkością populacji, ale także z zestawem genów, jaki występuje w populacjach zamieszkujących dany kraj. Wynika z tego podobna sytuacja epidemiologiczna w krajach z populacjami spokrewnionymi ze sobą. Szacowana liczba ludzi cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów w 2013 roku to 197200 przypadków w Polsce, zaś w 2 razy mniejszej Rumunii – 101600, a w 8 razy mniejszej Słowacji – 27600 [11]. Podobnie rozkładają się statystyki w innych chorobach, takich jak łuszczykowe zapalenie stawów czy zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. Jednak nie tylko wspólny zestaw genów łączy te kraje, ale również porównywalne (dużo niższe niż na zachodzie Europy) wydatki na opiekę zdrowotną, co jest związane z niższym produktem krajowym brutto w wyżej wspomnianych państwach. Według badań z 2009 roku [11] odsetek chorych na reumatoidalne zapalenie stawów otrzymujących leczenie biologiczne wynosił w Republice Czeskiej 2,9%, w Rumunii 2,2%, zaś w Polsce jedynie 1,5%. Różnice występują też w stosowanych lekach – w Polsce w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów stosuje się między innymi certolizumab, natomiast w Rumunii już nie. Nie można więc uznać, że grupa państw Europy Wschodniej jest homogenna pod względem procedur wprowadzania leczenia biologicznego, jednak, jak wspomniano wyżej, we wszystkich tych krajach stan zdrowia chorych na choroby reumatyczne jest istotnie gorszy niż w krajach

zachodnich, co jest związane głównie z niedoborem środków finansowych.

Jak wspomniano, kwestie rejestracji i kontroli bezpieczeństwa leczenia biologicznego są scentralizowane. Jednakże zasady finansowania i dostępności terapii biologicznej leżą w zakresie władzy poszczególnych państw członkowskich. W Polsce pacjent może otrzymać leczenie biologiczne przechodząc przez procedurę programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia, którego pierwszy etap zawsze realizuje się w szpitalu lub w poradni. Obecne programy lekowe powstały na bazie wcześniejszych programów terapeutycznych. Lekarz prowadzący zgłasza drogą elektroniczną wniosek o leczenie dla danego pacjenta, który spełnia wymagane kryteria. Do wniosku należy dołączyć rekomendacje Agencji Ocen Technologii Medycznych (AOTM). Rekomendacje AOTM powstają zaś na bazie badań naukowych – w szczególności badań klinicznych. Należy także przedstawić analizę farmakoekonomiczną, skupiającą się na analizie korzyści i kosztów. Ostatnim załącznikiem jest analiza wpływu kosztów tej procedury na budżet ochrony zdrowia [12].

Dostępność leczenia biologicznego w Polsce jest ograniczona. Problemem jest nie tylko kwalifikacja do programu lekowego, ale także utrzymanie się w nim.

Aby móc wprowadzić terapię biologiczną, często najpierw trzeba stosować tradycyjne leczenie, nawet przez cztery miesiące, niezależnie od tego, czy osiągnięto pożądaną efekt terapeutyczny [10]. W Stanach Zjednoczonych leki biologiczne można stosować jako leki pierwszego rzutu, natomiast w Polsce nie ma takiego programu terapeutycznego [10]. Wniosek składany jest przez lekarza prowadzącego, a kwalifikacja musi zostać potwierdzona przez zespół powoływany przez prezesa NFZ. Kwestia, czy lek zostanie zarejestrowany do leczenia danego schorzenia, zależy od przeprowadzonych badań klinicznych. Badania takie przeprowadzane są zwykle przez firmy farmaceutyczne produkujące dany lek. Dopiero po uzyskaniu ich wyników można uznać oficjalnie skuteczność leku w danej sytuacji klinicznej. Jednakże brak rejestracji leku w danym wskazaniu nie wyklucza jego skuteczności w tej sytuacji terapeutycznej. Przykład z naszego kraju: do leczenia RZS zarejestrowany jest etanercept i ten sam lek stosowany jest także w terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), jednakże można nim leczyć dzieci dopiero od czwartego roku życia. Nie jest powiedziane, że jest on niebezpieczny lub nieskuteczny u młodszych pacjentów, jednak nie zostały przeprowadzone badania w tej grupie wiekowej. Być może istniałaby potrzeba rozszerzenia badań nad poszczególnymi substancjami ze specjalnie w tym celu przez państwo utworzonego funduszu, a wtedy można byłoby znacznie rozszerzyć listę wskazań terapeutycznych dla wielu leków.

Jak wspomniano wyżej, kiedy terapia już się rozpocznie, pacjent jest zobowiązany poddawać się regularnej kontroli. Jednakże chodzi nie tylko o ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, ale o to, by móc na tej podstawie ocenić efektywność terapii – w Polsce wymogiem jest bowiem, aby ten wskaźnik poprawiał się co pół roku o określoną wartość. Oznacza to, że chory musi reagować na leczenie, aby je otrzymywać. Pacjent może powrócić do programu lekowego w przypadku pogorszenia stanu zdrowia, jest jednak narażony na pewne straty zdrowotne. Leczenie biologiczne jest więc przerywane, kiedy pojawi się remisja choroby. Dopiero takie działanie umożliwia udział nowo zdiagnozowanych

pacjentów w programach lekowych, ponieważ w przeciwnym razie – gdyby wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie nawet w okresie remisji choroby – ograniczone środki finansowe nie pozwoliłyby na kwalifikację nowych chorych.

Od 2012 r. NFZ zmienił zasady finansowania leczenia w programach. Punktowa wycena miligrama podanego leku, która dawała szpitalom większą szansę opłacalności procedury, została zlikwidowana. Zamiast niej NFZ zwraca szpitalom środki wydane na leki zgodnie z fakturą zakupu. W związku z tym nawet wynegocjowanie przez szpital niższej ceny leku nie przekłada się na zysk [12]. Dodatkowo NFZ przyznaje szpitalom tzw. punkty na obsługę programów. Tylko one przynoszą realne pieniądze dla szpitala, z których musi on pokryć koszty związane z prowadzeniem leczenia. Liczba przyznanych punktów diagnostycznych jest w wielu szpitalach zbyt mała [12].

Omawiane wyżej bariery dotyczące leczenia biologicznego są bardzo poważne, zwłaszcza kiedy weźmiemy pod uwagę rosnącą świadomość pacjentów. Zarówno dorośli chorzy, jak i rodzice dzieci mają dostęp do kart Charakterystyki Produktów Leczniczych. Mogą się więc dowiedzieć, jakie preparaty są dostępne do leczenia schorzenia, na które cierpią, nie zawsze jednak te preparaty są dostępne dla nich z przyczyn formalnych – nie są zarejestrowane w danym wskazaniu albo w danej grupie wiekowej. Faktem jest, że leki biologiczne są bardzo drogie, a pacjenci sami nie byłoby w stanie zapewnić sobie kuracji, której koszt często sięga kilkudziesięciu tysięcy rocznie. Brak finansowania ze strony państwa prowadzi do frustracji – pacjenci widzą rozdźwięk istniejący między rekomendacjami a finansowaniem i często nie wiedzą, kto odpowiada za taką sytuację. Takie negatywne emocje nie rzadko przelewane są na lekarzy i zaburzają komunikację w procesie leczenia.

Nie trzeba bowiem podkreślać, jak ważne jest właściwe leczenie pacjenta z przewlekłą chorobą zapalną. Długotrwałe cierpienie fizyczne wpływa na psychikę chorego, obniża jakość życia i produktywność pracy. Każda choroba przewlekła, a zwłaszcza przebiegająca z zaostrzeniami i wymagająca nie tylko wizyt kontrolnych w poradni, ale także okresowych hospitalizacji, przekłada się na absencję chorobową czy to w pracy, czy w szkole. Często wiąże się też z wczesnym przejściem na rentę. Nieleczony pacjent bardzo szybko traci swoją wydolność w pracy – średnio o 20% rocznie, z czego wynika, że po 5 latach trwania choroby przewlekłej przechodzi na rentę. Pacjent reumatologiczny leczony tradycyjnie traci rocznie 10% swojej wydolności [13]. Co z pacjentami leczonymi biologicznie? Badania nad lekami biologicznymi z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  wykazały, że koszty terapii z ich użyciem są wyższe, ale ogólne koszty terapii pacjentów z nich korzystających są niższe niż w przypadku leczenia standardowego [13]. Chodzi tutaj przede wszystkim o koszty związane z utratą produktywności pacjenta na czas choroby. Każdy człowiek rocznie wypracowuje około 100 tysięcy zł, co w trakcie całej pracy zawodowej daje prawie 4,5 mln zł. Chociaż koszt terapii tradycyjnej wynosi rocznie 4 tys. zł, a koszt terapii lekami biologicznymi średnio 31 tys. zł rocznie, to warto podkreślić, że w leczeniu tradycyjnym remisja choroby może trwać 2 lata, zaś w leczeniu biologicznym 10 lat [14]. Nie można zapominać, że z leczenia biologicznego korzystają także, oprócz osób dorosłych, dzieci. Przy utrzymującym się niżu demograficznym jeszcze bardziej istotna wydaje się trafna terapia, pozwalająca na przyszłą aktywizację zawodową najmłodszych pacjentów. W tym kontekście

można mówić otwarcie o opłacalności terapii biologicznej, ponieważ mamy do czynienia ze wzrostem PKB.

Z powyższych wyliczeń płynnie wniosek, że kryteria ekonomiczne powinny być uwzględniane w programach lekowych NFZ. Trzeba zdawać sobie sprawę, że oferowanie leczenia biologicznego ma przewagę nad tradycyjnym, ponieważ daje chorym szansę na powrót do pracy zawodowej, co jest zdecydowanie pożądane pod względem ekonomicznym. Istnieje tu pewna analogia do sytuacji osób z niepełnosprawnością na rynku pracy – zwiększenie nakładów finansowych na dostępność rehabilitacji, edukacji i ułatwień infrastrukturalnych dla tej grupy obywateli przekłada się na ich aktywizację zawodową, co daje im możliwości znalezienia pracy, a pracodawcom – zatrudnienia wykwalifikowanego personelu.

Pomimo tych wszystkich faktów, sytuacja ekonomiczna w naszym kraju nie pozwala na upowszechnianie leczenia biologicznego. Wielkość kontraktów z Narodowego Funduszu Zdrowia na kolejne okresy rozliczeniowe (rok kalendarzowy) jest w wielu szpitalach niewystarczająca do zapewnienia kontynuacji leczenia oraz kwalifikacji nowych chorych. W 2014 roku potrzeba w Polsce 200 mln zł jedynie na kontynuację programów lekowych pacjentów z chorobami reumatycznymi: terapia RZS pochłonie najwięcej – ponad 100 mln zł, na leczenie ZZSK potrzeba około 60 mln zł, natomiast ŁZS – około 30 mln zł [10].

Pewną nadzieją na przyszłość są produkty biopodobne, które na rynku farmaceutycznym w krajach Unii Europejskiej pojawiły się legalnie w 2005 roku [15]. Nie istnieje dokładna definicja leków biopodobnych, jednakże na pewno należy je zdecydowanie odróżnić go od leków generycznych. Ich coraz powszechniejsze wprowadzanie na rynek wiąże się z faktem, że jesteśmy w okresie wygasania patentów na poszczególne leki biologiczne. Użycie leków biopodobnych wiąże się z mniejszymi kosztami niż w przypadku leków referencyjnych – spadają one o około 15–30% [8]. Jest to zachęcające z punktu widzenia finansowania leczenia przez Narodowy Fundusz Zdrowia, jednakże rozwiązanie to nie jest bez wad.

Na początek należy zapoznać się możliwie jak najdokładniej z ideą leków biopodobnych. Obecnie jednak ani prawo polskie, ani prawo europejskie nie zawiera definicji leku biopodobnego. Znaleźć ją możemy w projekcie nowelizacji *Dyrektywy 89/105*, gdzie lek biopodobny określony jest jako „biologiczny produkt leczniczy, który jest podobny do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego” [1]. W jednej z publikacji EMA natomiast znajduje się następujące wyjaśnienie: „Produkt biopodobny to biologiczny produkt leczniczy, który został opracowany jako produkt podobny do istniejącego produktu biologicznego („produktu referencyjnego”) [1]. Produkt biopodobny musi udowodnić podobieństwo do produktu referencyjnego w zakresie jakości, aktywności biologicznej, bezpieczeństwa i skuteczności – na podstawie szczegółowych porównań”. Zawsze należy przeprowadzić porównanie kliniczne leku biopodobnego z lekiem referencyjnym. To właśnie porównanie leku biopodobnego z lekiem referencyjnym na dostatecznie licznej i jednorodnej populacji jest głównym celem badań nad farmakokinetyką leku biopodobnego, aby jak najbardziej zredukować zmienność i tym samym ułatwić interpretację wyników badań. Badania kliniczne nad lekami biopodobnymi są ograniczone, jeśli porównuje się je z testami przeprowadzanymi przed rejestracją preparatów referencyjnych. Przykładowo, nie są wymagane kontrolne próby kliniczne z użyciem placebo [16]. Oczywiście jest, że powinny one zostać rozszerzone.

Nie wolno zapominać, że produkt biopodobny to nie to samo, co lek generyczny, który jest uznawany za identyczny w stosunku do jego produktu referencyjnego [7]. Odmienności tych dwóch grup są bardzo wyraźne. Najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli [7].

**Tabela 1.** Najważniejsze różnice pomiędzy lekami generycznymi a biopodobnymi

LEKI GENERYCZNE	LEKI BIOPODOBNE
Synteza chemiczna, produkt jest identyczną kopią leku referencyjnego.	Produkcja <i>in vivo</i> , brak możliwości otrzymania identycznej kopii leku referencyjnego.
Cząsteczka o wielkości kilkuset daltónów, posiadająca wzór chemiczny.	Cząsteczka o wielkości kilkuset tysięcy daltónów, brak możliwości opisanie jej wzorem chemicznym.
Wpływ na jeden do kilku procesów chemicznych.	Wpływ na ekspresję do kilkudziesięciu genów.
Niski potencjał immunogeny.	Wysoki potencjał immunogeny.
Testy analityczne do kontroli jakości.	Trudno dobrać testy, wykryć i przewidzieć wszystkie zmiany struktury i ich wpływ na skuteczność i immunogenność leku.
Stosunkowo stabilne.	Niestabilne.
Łatwy do opisanie, wystandaryzowany, powtarzalny proces produkcji.	Skomplikowany do opisanie proces produkcji, silnie wrażliwy na zmienne warunki otoczenia.

Wszelkie różnice pomiędzy lekami biopodobnymi a lekami biologicznymi, które nie zostaną wychwycone w ramach procesu rejestracji, są wykrywane w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów.

Wyżej wymienione różnice nie znajdują do końca odzwierciedlenia w prawodawstwie polskim. Pomimo że leki biopodobne podlegają – dokładnie tak, jak leki biologiczne – ścisłym, scentralizowanym procedurom rejestracji i kontroli i nie są oficjalnie uznawane za te same substancje, to fakt ten nie sprawdza się w systemie finansowania. Jak wspomniano wyżej, stosowanie leków biopodobnych w miejsce referencyjnych leków biologicznych wiąże się z obniżeniem kosztów terapii. Nie jest to tak ogromna różnica jak w przypadku leków generycznych, gdzie koszty terapii spadają nawet o 80% – leki biopodobne są, jak wspomniano wyżej, o 15–30% tańsze od referencyjnych. Jest to spowodowane zarówno dłuższym czasem wytwarzania (6–9 lat, w porównaniu do 3 lat dla leków generycznych), jak i wspomnianą już wielokrotnie potrzebą dużej liczby badań klinicznych oraz stałego monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu [8]. Jednakże, nawet mimo mniejszej różnicy cenowej, stosowanie preparatów biopodobnych jest bardziej opłacalne z punktu widzenia ich finansowania.

Istotą specyfiki leków biologicznych są różnice, które mogą wystąpić pomiędzy różnymi seriami produktów. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku leków biopodobnych. Jako przykład można przytoczyć przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek w czasie stosowania jednego z preparatów erytropoetyny, które potwierdzają ogromną wartość prowadzenia rejestracji działań niepożądanych [8]. Tylko dzięki nim istnieje możliwość oceny, czy leki różnych producentów mają podobny poziom bezpieczeństwa.

Jednakże w świetle obecnie działającej *Ustawy o refundacji*, leki biologiczne podlegają tym samym regułom refundacyjnym, co inne leki. Oznacza to, że zostają one automatycznie umieszczone w jednej grupie limitowej z lekami

biopodobnymi, jeśli tylko charakteryzują się tą samą nazwą międzynarodową, działaniem, postacią farmaceutyczną, dawką i wskazaniami [17]. Co więcej, kiedy lek biopodobny jest pierwszym odpowiednikiem w danym wskazaniu referencyjnym, staje się on podstawą limitu finansowania [1]. Jednakże pomimo braku różnic w wymienionych wyżej cechach, leki te różnią się pochodzeniem materiału biologicznego, co może mieć wpływ na ich działanie i na skutki uboczne. Narodowy Fundusz Zdrowia płaci za lek biopodobny jako podstawę limitu finansowania. Lek taki jest tańszy, a więc ten droższy – referencyjny – przestaje być automatycznie dostępny, chyba że pacjent albo szpital hipotetycznie dopłaciłby różnicę cenową. Największym problemem są pacjenci, u których już trwa terapia lekiem referencyjnym, a zmiana leku będącego podstawą limitu finansowania wymusza u nich zastosowanie nowego leku. Przy obecnym stanie wiedzy leki biologiczne i biopodobne nie powinny być uznawane za ekwiwalentne i podlegać systemowi automatycznego zamiennictwa. Potrzebne jest uwzględnienie szczególnego statusu leków biologicznych w ramach systemu refundacji.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, wyjątkowy charakter leków biologicznych został uznany w kategoriach rejestracji i monitorowania bezpieczeństwa. Jednakże o możliwości stosowania leków w praktyce decydują reguły dotyczące ich finansowania i zamiennictwa – tak w aptece, jak i w warunkach szpitalnych. W sytuacji więc, gdy dopuszczonych do obrotu jest kilka leków biologicznych a także dodatkowo leki biopodobne, to reguły refundacyjne mogą przesądzić o tym, które leki zostaną zastosowane. Etyka lekarska nakazuje w tym przypadku zatroszczyć się szczególnie o pacjenta i zwrócić uwagę na stosunek korzyści (oszczędność) do kosztów (narażenie zdrowia i życia pacjentów, większa odpowiedzialność przedstawicieli zawodów medycznych i farmaceutycznych, niespójność definicji w sensie prawnym), który w tym przypadku jest niekorzystny [1].

Niezaprzeczalnie jednak pojawienie się leków biopodobnych jest ogromną szansą na leczenie dla wielu pacjentów, którzy nie mogliby skorzystać z referencyjnej terapii biologicznej z uwagi na sytuację finansową w krajowej służbie zdrowia. Dzięki temu, że patenty na leki biologiczne wygasają, za te same kwoty leczyć będzie można większą liczbę osób. Nie należy z góry zakładać, że lek biopodobny znaczy gorszy. Trzeba natomiast dołożyć wszelkich starań, aby bardzo skrupulatnie prowadzić rejestry zarówno leków biologicznych, jak i biopodobnych, aby zapewnić pacjentom możliwie największe bezpieczeństwo terapii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Kieszkowska-Knapik P, Matczak M, Łojko N, Turzański P. Raport dotyczący leków biologicznych i biopodobnych. [http://www.dzp.pl/files/Publikacje/Raport\\_Leki\\_Biologiczne.pdf](http://www.dzp.pl/files/Publikacje/Raport_Leki_Biologiczne.pdf) (dostęp: 2014.09.30).
2. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs*. 2013; 27(3): 203–211.
3. Kaliszcan R, Długołęcka J. Biofarmaceutyki – podstawowe narzędzie nowoczesnej farmakoterapii. *Biotechnologia – Monografie* 2009; 5: 33–49.
4. Wang D, Li Y, Liu Y, Shi G. The use of biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014; 15(6): 542–548.

5. Kucharz E. Jak porównać leki biologiczne stosowane w reumatologii. *Reumatologia* 2014; 52(2): 112–119.
6. Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2012; 50 (2): 83–90.
7. Czech M, Zięba P, Jasiński Z. Polityka lekowa w zakresie leków biologicznych i biopodobnych. Od specyfiki cząsteczki do sytuacji rynkowej – analiza w wybranych krajach Unii Europejskiej. *Nowiny Lek* 2013; 82,(4): 277–287.
8. Małyżko J. Leki biopodobne – błogosławieństwo czy konieczność w nefrologii? *Nefrol Dial Pol.* 2013; 17: 83–87.
9. Castañeda-Hernández G, Szekanez Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez i wsp. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia and India: innovators, biosimilars, and intended copies. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?LinkName=pubmed\\_pubmed&from\\_uid=24956990](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?LinkName=pubmed_pubmed&from_uid=24956990) (dostęp: 2014.09.30).
10. Madej M, Morgel W (red.). Zbyt niski odsetek leczonych biologicznie. <http://www.ereumatologia.pl/Zbyt-niski-odsetek-leczonych-biologicznie,11190.html> (dostęp: 2014.09.29).
11. Pentek M, Poor G, Wiland P, Olejarova M, Brzosko M, Codreanu C i wsp. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ* 2014; 15(Suppl 1): 35–43.
12. Porównajmy się z innymi. <http://www.rynekzdrowia.pl/Rynek-Zdrowia/Porownajmy-sie-z-innymi,137569,1.html> (dostęp: 2014.09.29)
13. Madej M, Morgel W (red.). Wczesne leczenie biologiczne wpływa na produktywność w pracy <http://www.ereumatologia.pl/Wczesne-leczenie-biologiczne-wplywa-na-produktywnosc-w-pracy,11066.html> (dostęp: 2014.09.29).
14. Katrynicz A. Terapia biologiczna. <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1697086,2,terapia-biologiczna,index.html> (dostęp: 2014.09.28).
15. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ i wsp. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120(26): 5111–5117
16. Milchert M, Fliciński J, Brzosko M. Biosimilars in rheumatology and other fields of medicine *Postepy Hig Med Dosw.* 2014; 22(68): 970–975.
17. Mazur G. Leki biopodobne: potrzebujemy rzetelnej informacji <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Leki-biopodobne-potrzebujemy-rzetelnej-informacji,131190,6.html> (dostęp: 2014.09.30).

## Availability and restrictions in the use of biologic therapy in Poland

### Abstract

**Introduction.** Biopharmaceuticals are medical products extracted from biological sources or synthesized by genetic engineering. These promising substances are increasingly more commonly used worldwide. However, in Poland there are still many barriers hindering the popularization of biological treatment.

**Objective.** The objective of the study is to draw attention of medical circles to the current situation of biopharmaceuticals on the Polish pharmaceutical market, and to provoke thoughts concerning restrictions imposed by the financial situation in the national health care system.

**Results.** The price of biopharmaceuticals is so high that they are not available for the average patient. At present, only 1% of the population in need use these medicines. Despite this, biologic drugs are rarely included in the lists of reimbursed drugs. Moreover, guidelines for the qualification and continuation of treatment does not always correspond to reality. The hope for improving this situation are biosimilar products, but their use evokes much controversy, both ethical and medical.

**Conclusion.** It is important that those who make decisions concerning availability and financing of biology treatment perceive that an effective treatment is the way to increase patients' productivity. The lack of adequate treatment results in an increase in sick absenteeism, and the number of disabled who apply for due financial benefits. It should be remembered that biologic treatment is required not only by adults, but also by children. In the light of the current demographic decline, proper therapy is even more important, which would allow future activation of the youngest patients on the labour market.

### Key words

biologic therapy, biosimilars, rheumatology