



Paweł Hrycaj

# Leki biopodobne to leki biologiczne Okiem praktyka

Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Oddział Reumatologii, SPZOZ im. T. Dunina w Kościanie

Znany mechanizm działania  
Wczesny początek działania  
Ograniczona skuteczność  
Spowolniony postęp choroby

Leki biologiczne  
i „celowane”  
leki  
modyfikujące

Terapia  
empiryczna

„Klasyczne” leki  
modyfikujące  
przebieg  
choroby

Nieznany p  
Późny  
Nieprzewid  
sku  
Postęp choroby u wię

Określony „target”  
Wczesny początek działania  
Wysoka skuteczność u większości chorych

**Możliwe pełne zatrzymanie  
postępu choroby**

Dlaczego leki biologiczne?

## Chora, lat 32, właścicielka SPA reumatoidalne zapalenie stawów

- Na reumatoidalne zapalenie stawów choruje od roku 2002
- Propozycja leczenia (tofacytynib) w 2008 roku – chora odmawia ze względu na potencjalne objawy niepożądane
- 2014 – chora o ile to możliwe unika „chemii”, od roku leczy się w niemieckim instytucie „medycyny holistycznej” – przyjmuje granulki wyrównujące niedobory „mineralno/energetyczne”
- Wysoka aktywność choroby, nasilone dolegliwości bólowe, znaczna destrukcja stawów
- Od 2 lat chora nie chodzi, porusza się na wózku inwalidzkim

# Chora, lat 32, właścicielka SPA reumatoidalne zapalenie stawów

- Po długich namowach chora decyduje się na rozpoczęcie leczenia metotreksatem i lekiem biologicznym (adalimumab)
- Po 4 tygodniach leczenia znaczne zmniejszenie nasilenia dolegliwości stawowych i poprawa funkcji stawów
- Po 3 miesiącach chora rozpoczyna program rehabilitacji i nauki chodzenia
- Marzec 2015 – chora przychodzi na wizytę o własnych siłach przy pomocy kul łokciowych
- Opinia chorej o leczeniu: „być może ma jakiś efekt, ale poprawę łączę przede wszystkim z dietą ajurwedyjską i leczeniem ziołami z tybetu”
- Chora poznaje mężczyznę swego życia i zachodzi w ciążę, rezygnuje z leczenia
- ?

## Chory, lat 32, inżynier zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

- Od 6 lat ch
- Leczy się u
- Spadek ma
- kręgosłupa
- Po rozpocz
- zmniejszer
- Po 6 miesi
- powrót pra
- Poważne c
- „Znajc



## Chory, lat 42, właściciel firmy logistycznej zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

- Od 20 lat leczy się na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Od 3 lat znaczna progresja choroby, znaczna deformacja kręgosłupa
- Chory leczy się niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwbólowymi, często przyjmuje glukokortykoidy
- Jako skutek glukokortykoterapii u chorego rozwija się zaćma posterydowa
- Operacja oczu jest niemożliwa ze względu na deformację kręgosłupa (brak możliwości pozycjonowania chorego do zabiegu)
- Rozpoczęto leczenie biopodobnym infliksymabem
- Znaczne zmniejszenie dolegliwości, zmniejszenie deformacji kręgosłupa

## Chory, lat 42, właściciel firmy logistycznej zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

- Poprawa po leczeniu biologicznym umożliwia przeprowadzenie operacji zaćmy, chory poddaje się zabiegowi
- Znaczna poprawa ostrości wzroku, chory planuje powrót do aktywności zawodowej
- Chory wraz z rodziną udaje się na wycieczkę na Maltę, po raz pierwszy od lat może podróżować samolotem
- Po powrocie chory kontynuuje leczenie biologiczne w ramach programu lekowego NFZ



```
graph LR; A[Leczenie biologiczne] --> B[Lekarz]; B --> C[Pacjent];
```

Leczenie biologiczne

Lekarz

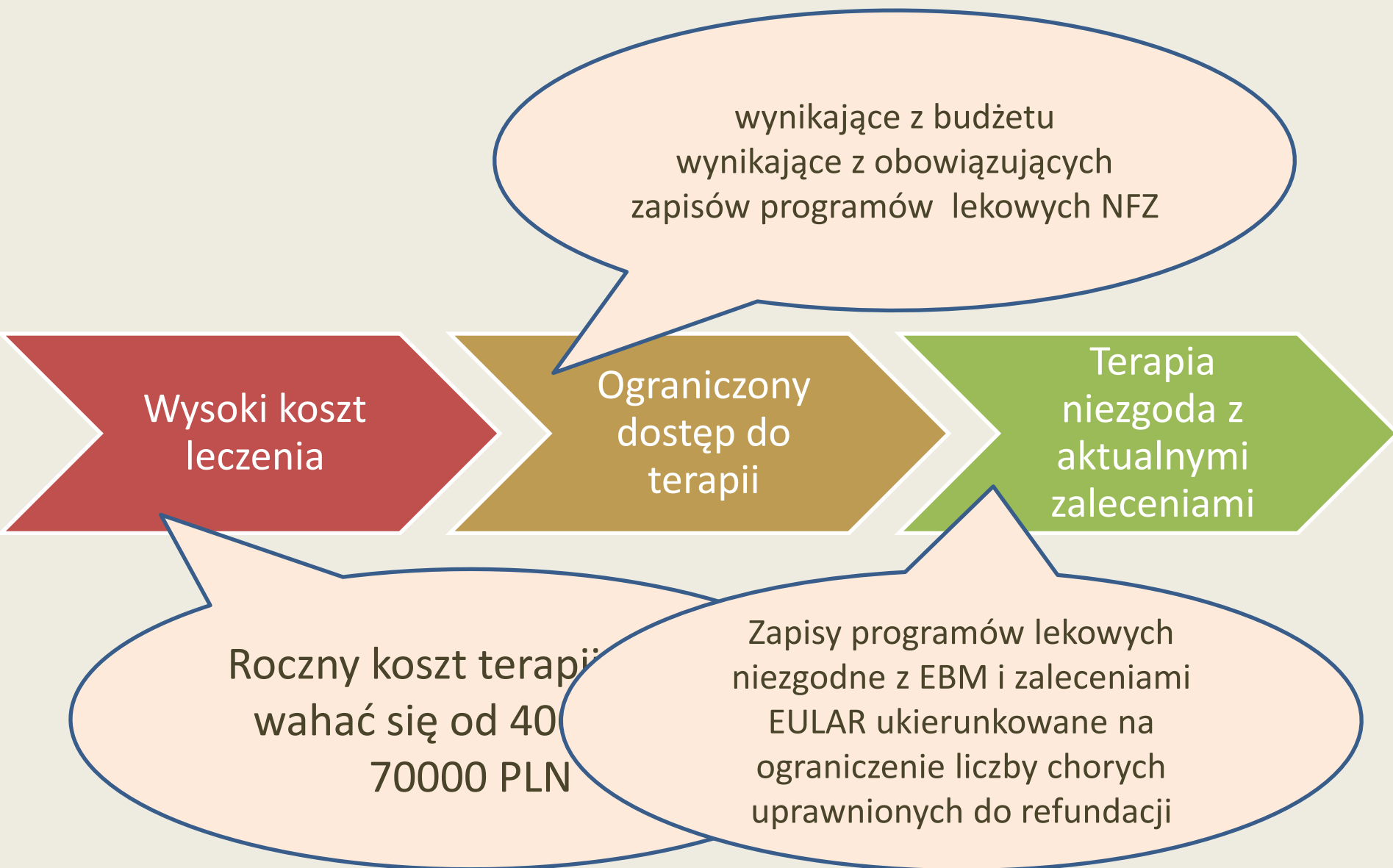
Pacjent

Realizacja planów życiowych  
Powrót do życia rodzinnego  
Powrót do życia społecznego i zawodowego

Zmniejszenie aktywności klinicznej choroby  
Poprawa funkcjonalna  
Zatrzymanie postępu choroby

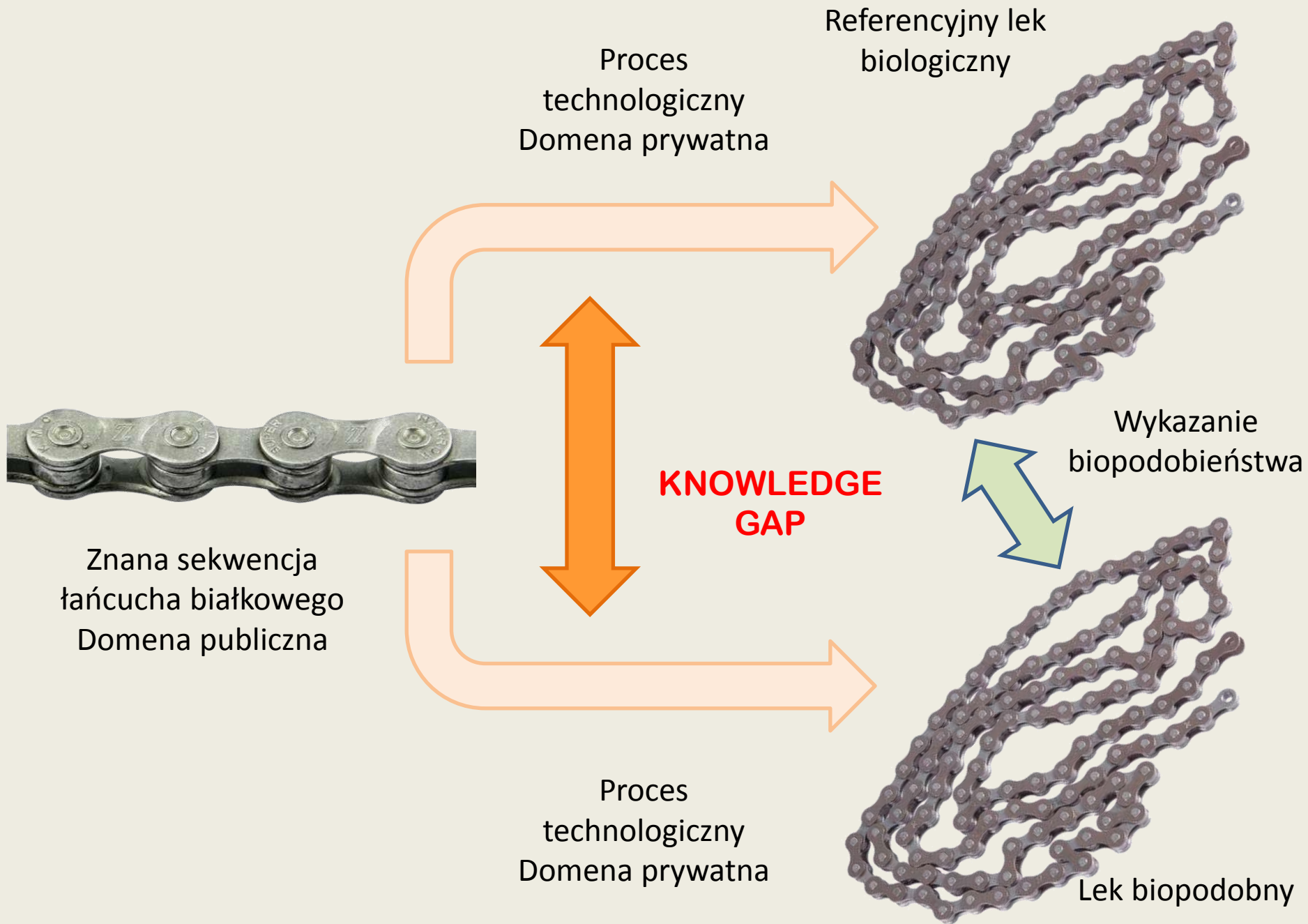


# Ograniczenia terapii biologicznych w Polsce

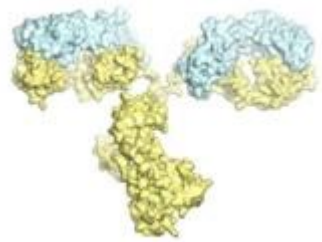
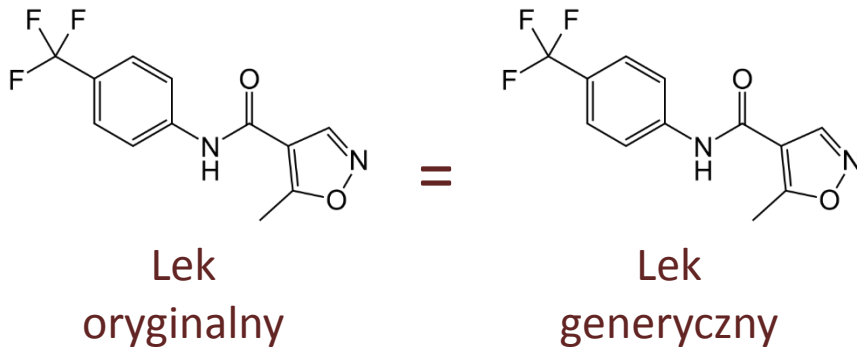


# Leki biopodobne

- Lek biologiczny o budowie cząsteczki bardzo podobnej do cząsteczki biologicznego leku referencyjnego
- Ewentualne różnice nie są istotne klinicznie, zbliżona do leku referencyjnego skuteczność i profil bezpieczeństwa
- Leki biopodobne nie przynoszą żadnych bezpośrednich korzyści dla indywidualnego pacjenta ponad to co oferują leki referencyjne
- Dzięki niższej cenie możliwe leczenie większej liczby chorych („korzyść populacyjna”)
- **Wprowadzanie leków biopodobnych ma sens tylko wtedy jeżeli wiąże się ze znaczącym obniżeniem kosztów leczenia i przekłada się na leczenie większej liczby chorych!**

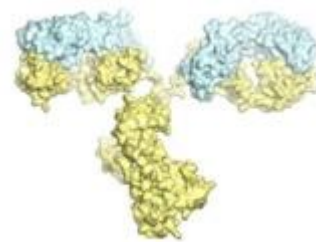


# Leki generyczne a leki biopodobne



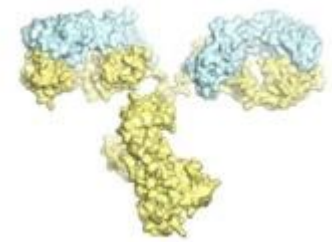
Lek biopodobny

≠



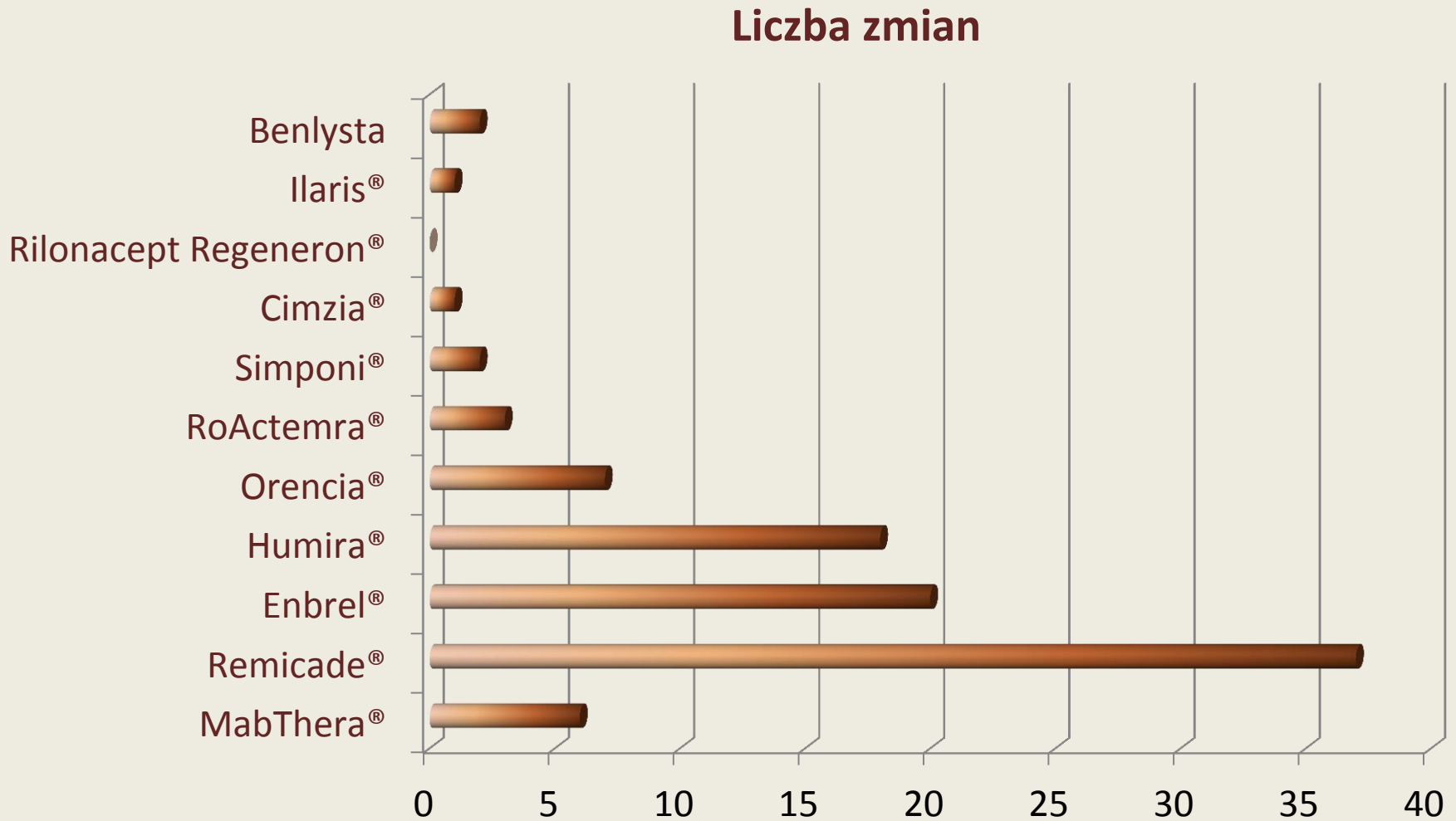
Lek oryginalny (seria A)

≠



Lek oryginalny (seria B)

# Porejestracyjne zmiany w procesie technologicznym



Wg Schneider C. Biosimilars in rheumatology: the wind of change.  
Ann Rheum Dis 2013;72:315-318 doi:10.1136/annrheumdis-2012-202941

## Koszty terapii biologicznej r.z.s.

	Masa ciała pacjenta				
	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	99 kg
<b>RINF</b> (cena wg limitu: 1508,22 PLN)	21 718	25 338	28 958	32 578	35 835
<b>BPINF</b> (przykładowa cena z przetargu: 1208 PLN)	17395	20294	23194	26093	28702
<b>ADALIMUMAB</b>	56 727		➔	39 947	
<b>ETANERCEPT</b>	54 545		➔	32 278 <b>(19296)</b>	
<b>GOLIMUMAB</b>	46 580		➔	40 224	
<b>CERTOLIZUMAB</b>	63 379		➔	29 680	

Infliksymab w RZS (3 mg/kg) jest opłacalny ekonomicznie dla każdego pacjenta (?)

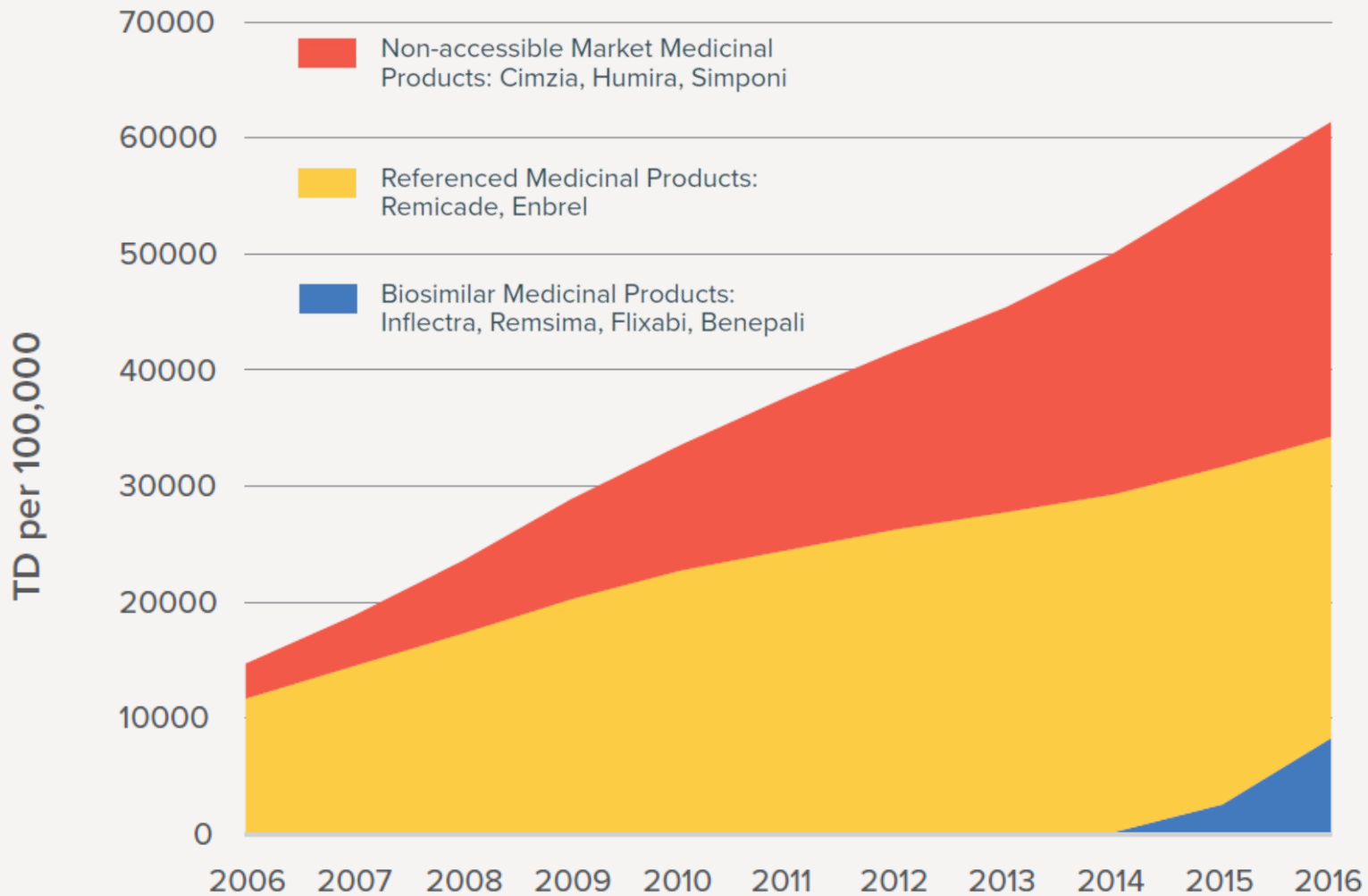


## Koszty leczenia biologicznego z.z.s.k.

	Masa ciała pacjenta				
	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	99 kg
<b>RINF</b> (cena wg limitu: 1508,22 PLN)	36 197	42 230	48 263	54 296	59 726
<b>BPINF</b> (przykładowa cena z przetargu: 1208 PLN)	28992	33824	38656	43488	47836,8
<b>ADALIMUMAB</b>	56 727		→	39 947	
<b>ETANERCEPT</b>	54 545		→	32 278 <b>(19296)</b>	
<b>GOLIMUMAB</b>	46 580		→	40 224	
<b>CERTOLIZUMAB</b>	63 379		→	<b>29 680</b>	

# Rynek leków biopodobnych w USA

- Badanie ankietowe online dla ubezpieczycieli (45 planów terapii, 183 milionów ubezpieczonych) przeprowadzone w okresie od 11-04-2017 do 01-05-2017
- Zaledwie 7% ubezpieczycieli umieściło biopodobny infliksymab w grupie leków preferowanych („preferred-brand tiers”)
- Oryginalne leki biologiczne umieszczone przez 35% ubezpieczycieli w grupie leków preferowanych
- 58% planów terapii nie refundowało leczenia biopodobnym infliksymabem
- Takie podejście wynikało z polityki ubezpieczycieli, czynników rynkowych i czynników związanych z ochroną patentową
- „Rebate trap”



Source: QuintilesIMS MIDAS December 2016; Total volume development across all European countries included in the study

# Praktyka w Polsce

- Nie kwestionuje się skuteczności i bezpieczeństwa leków biopodobnych
- Pytania i dyskusję budzi tryb zamiany leków biologicznych (referencyjnego na biopodobny)
- MZ uważa leki biopodobne za w pełni wymienne z lekami referencyjnymi (zgodnie ze stanowiskiem ekspertów Unii Europejskiej)
- W praktyce o wyborze leku do terapii decyduje wynik przetargu
- Lekarz ma ograniczony wpływ na wybór leku (referencyjny vs. biopodobny), który będzie wykorzystany w leczeniu
- Pacjent musi wyrazić zgodę na każdą zmianę w leczeniu, również na zamianę jednego leku na inny
- W praktyce chory może zgodzić się na kontynuację leczenia nowym lekiem lub wybrać inne opcje (np. rezygnacja z leczenia, zmiana miejsca terapii, dochodzenie praw u rzecznika praw pacjenta lub na drodze sądowej)

# Badanie NOR-Switch

- 482 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, tłuszczycowe zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorobę Crohna i tłuszczycę
- Chorzy leczeni referencyjnym infliksymabem (co najmniej 6 miesięcy)
- Kontynuacja leczenia przez kolejne 6 miesięcy lub lekiem biopodobnym (CT-P13)
- Nie wykazano różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie referencyjnego infliksymabu i infliksymabu biopodobnego
- Możliwe różnice w odpowiedzi u poszczególnych chorych

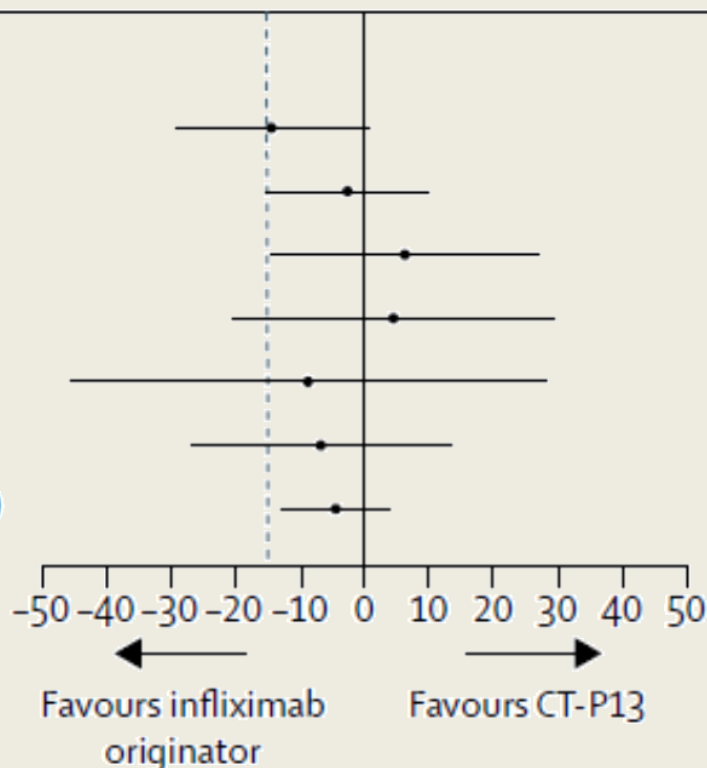
Infliximab  
originator  
n=202

CT-P13  
n=206

Risk difference  
(95% CI)

**Diagnosis**

Crohn's disease	14 (21.2%)	23 (36.5%)	-14.3% (-29.3 to 0.7)
Ulcerative colitis	3 (9.1%)	5 (11.9%)	-2.6% (-15.2 to 10.0)
Spondyloarthritis	17 (39.5%)	14 (33.3%)	6.3% (-14.5 to 27.2)
Rheumatoid arthritis	11 (36.7%)	9 (30.0%)	4.5% (-20.3 to 29.3)
Psoriatic arthritis	7 (53.8%)	8 (61.5%)	-8.7% (-45.4 to 28.1)
Psoriasis	1 (5.9%)	2 (12.5%)	-6.7% (-26.7 to 13.2)
<b>Overall</b>	<b>53 (26.2%)</b>	<b>61 (29.6%)</b>	<b>-4.4% (-12.7 to 3.9)</b>



## Tańsze i droższe leki biologiczne w oczach chorych

- Dla chorych, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego NFZ wybór leku jest bez znaczenia
- Dla chorych już leczonych lekiem droższym zmiana leku na tańszy może wiązać się z uczuciem „utruty”, niepokojem związanym z ewentualnym dawkowaniem leku tańszego i odczuciem utraty

W przeważającej większości przypadków taka zmiana nie ma znaczącego wpływu na skuteczność i tolerancję leczenia

W indywidualnych przypadkach zamiana może w odczuciu chorych wiązać się z poprawą lub pogorszeniem skuteczności/tolerancji leczenia

Zwykle jest to subiektywne odczucie pacjenta, bez istotnych zmian w aktywności choroby i rzeczywistego pogorszenia profilu bezpieczeństwa

# Dylematy lekarza

- Czy kontynuować leczenie droższym lekiem u wszystkich chorych, jeśli możliwe jest leczenie tańszym odpowiednikiem?
- Czy kontynuować leczenie droższym lekiem u chorych już leczonych, a u nowo włączanych do programu lekowego zastosować tańszą alternatywę?
- Czy zastosować tańszy lek u wszystkich chorych?



# Dylematy lekarza

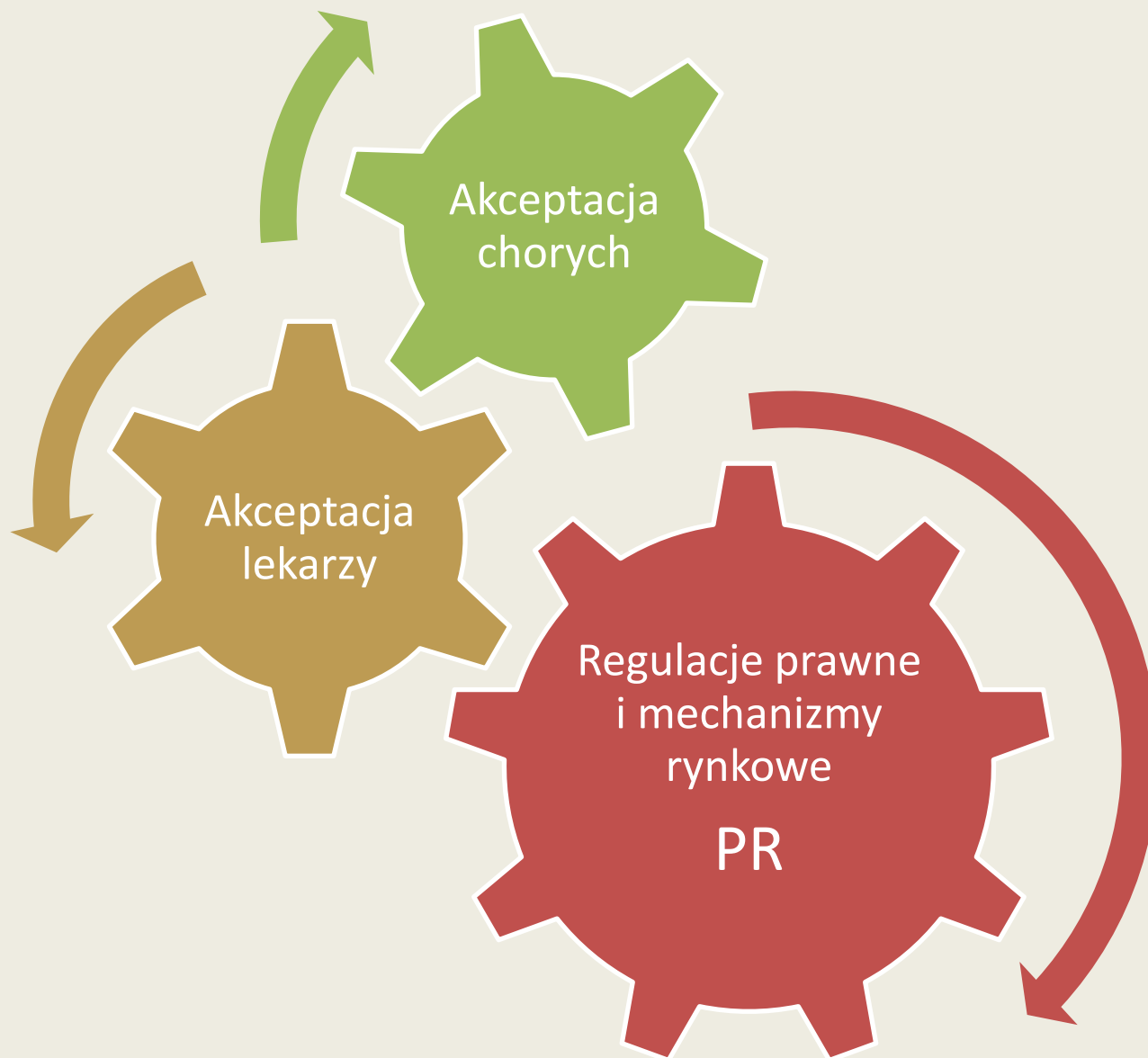
- Zamiana leku droższego na tańszy odpowiednik u większości chorych nie wpłynie na skuteczność/tolerancję leczenia, ale może spowodować niepokój niektórych chorych i subiektywne odczucie pogorszenia
- W sytuacji gdy środki finansowe na leczenie biologiczne są ograniczone każdy wybór droższego leku powoduje, że niektórzy chorzy nie otrzymają leczenia
- Przy podejmowaniu decyzji lekarz musi mieć na uwadze interes wszystkich swoich chorych
- Czy wybrać komfort psychiczny chorych już leczonych i odmówić leczenia innym, czy zaryzykować ew. (subiektywne) odczucie pogorszenia standardu leczenia u chorych dotychczas leczonych ale dać szansę na leczenie kilku innym chorym?

# Nie dostali leczenia z braku środków ...

- Chora, lat 32, właścicielka SPA, reumatoidalne zapalenie stawów ... chora nie chodzi, większość czasu spędza w łóżku, straciła nadzieję na powrót do normalnego życia i założenie rodziny ...
- Chory, lat 32, inżynier, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa ... postęp choroby i nasilone dolegliwości uniemożliwiają choremu kontynuowanie pracy, musi też zrezygnować z dotychczasowych aktywności pozazawodowych, przyjmuje duże dawki leków przeciwbólowych i leczy się z powodu choroby wrzodowej ...
- Chory, lat 42, właściciel firmy logistycznej, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa ... ze względu na postęp zaćmy chory przestał widzieć, zrezygnował z pracy i zamknął firmę, ze względu na problemy zdrowotne zrezygnował też z podróży na Maltę ...

A co po stronie korzyści?

# Czy leki bionastępcze odniosą sukces?



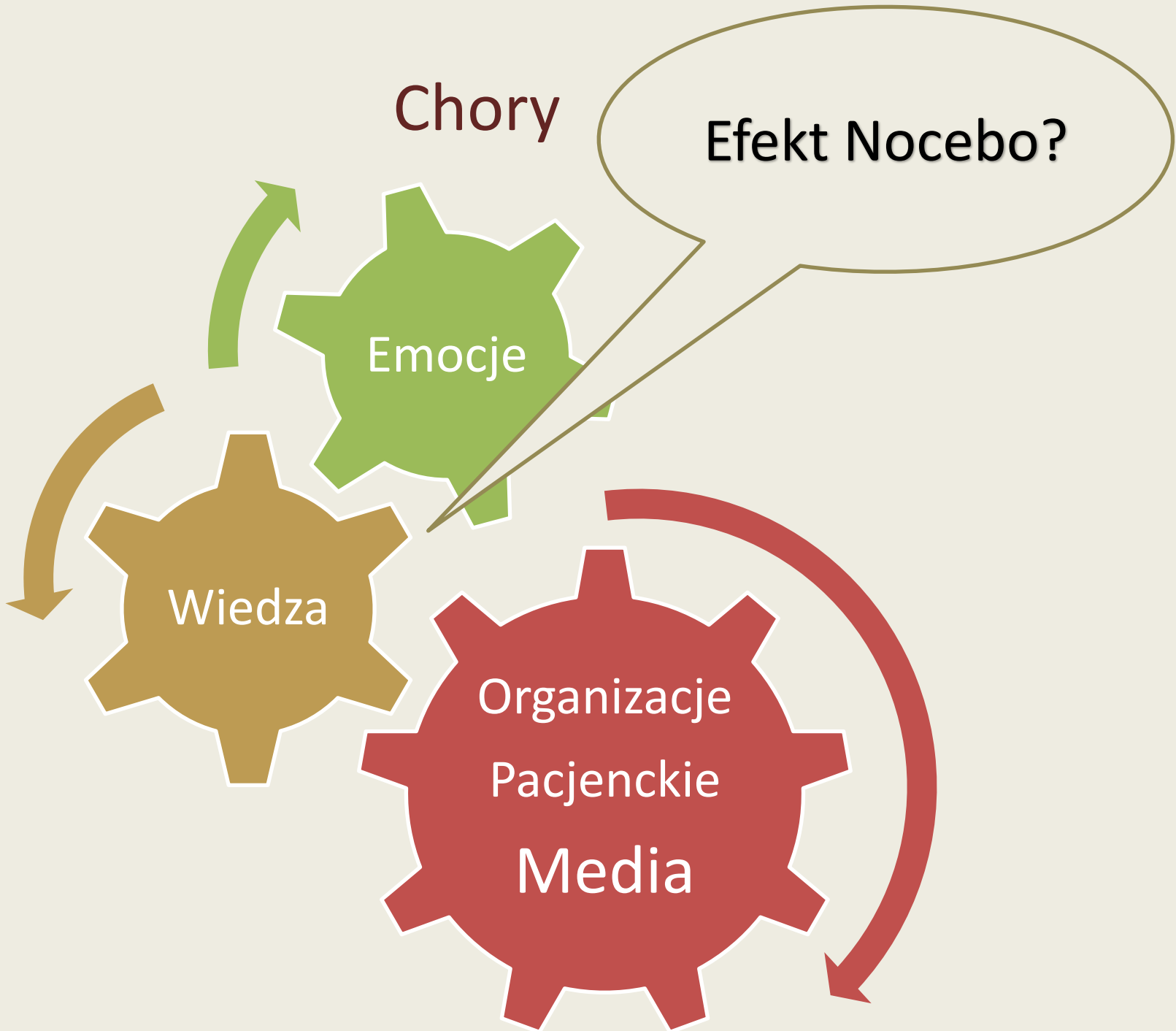
Chory

Efekt Nocebo?

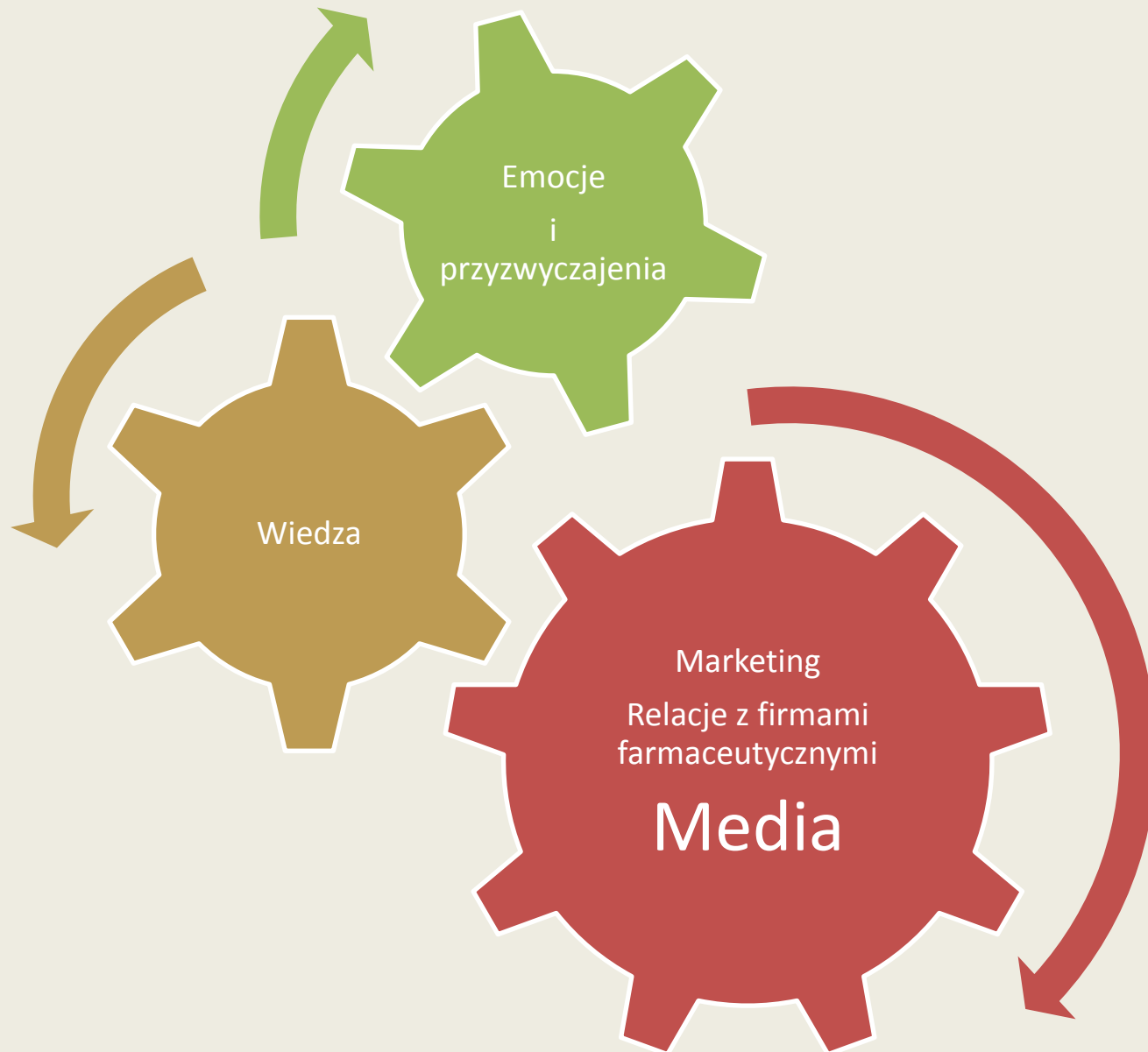
Emocje

Wiedza

Organizacje  
Pacjenckie  
Media



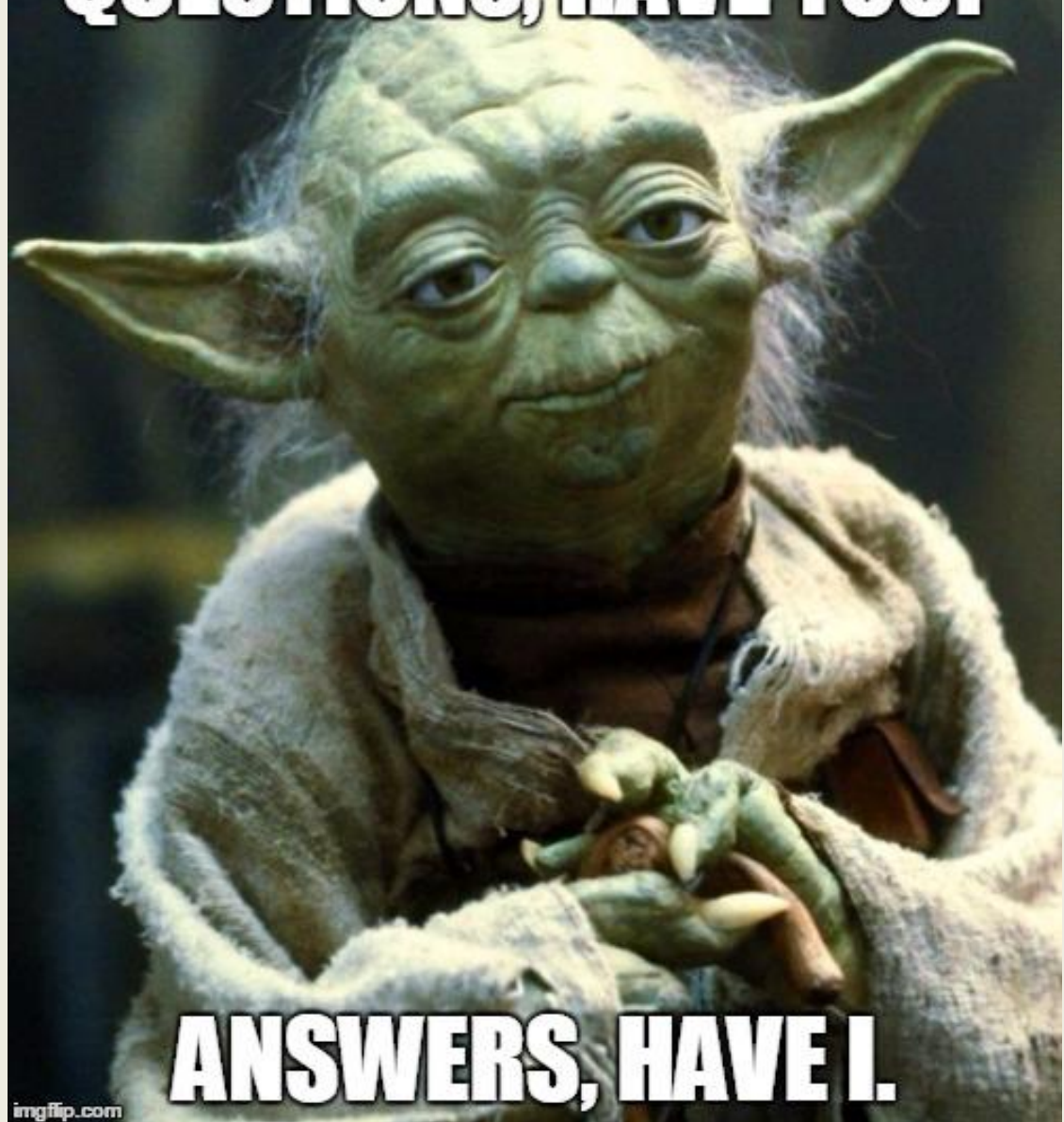
# Lekarz



# Przewidywane trendy w terapii biologicznej w nadchodzących latach

- Mniejsza ilość badań nowych cząsteczek
- Rozszerzenie wskazań dla już zarejestrowanych molekuł
- Wejście na rynek licznych nowych leków biopodobnych
- Znaczne obniżenie ceny leków biologicznych
- Leki biologiczne dostępne na zasadach zwykłej preskrypcji, także przez lekarzy POZ
- **Obniżenie ceny leków biologicznych może opóźnić w Polsce refundację leczenia nowymi lekami innowacyjnymi!**

**QUESTIONS, HAVE YOU?**



**ANSWERS, HAVE I.**