



Gazdálkodástudományi kar

1093 Budapest, Fővám tér 8.  
<http://mgmt.uni-corvinus.hu>  
☎: (+36-1) 482-5377; -5263  
Fax: 482-5018



**Dankó Dávid – Frang Géza Attila – Girbicz Nikolett – dr.  
Molnár Márk Péter**

# **Alternatívák a biohasonló gyógyszerek fenntartható közfinanszírozási rendszerére**

## Budapest, 2011. július 29.

### A tanulmány főbb megállapításai

1. A különféle krónikus megbetegedések gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények egyre nagyobb hányadát teszik ki a biotechnológiai eredetű gyógyszerek. Ezek piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re a világ értékben kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki.
2. A biotechnológiai eredetű készítmények árszintje általában jóval magasabb, mint a hagyományos kémiai úton előállított kismolekulás gyógyszereké, ráadásul egyre növekvő. Mivel azonban valós életbeli terápiás eredményességük is magasabb, ez a kettősség a finanszírozókat világszerte jelentős kihívások elé állítja. A legtöbb országban a szabályozók és finanszírozók egyelőre keresik a fenntartható támogatási rendszer alapelveit.
3. A „biotechnológiai árrobbanás” kezelésében megkerülhetetlenek az originátor biotechnológiai eredetű készítmény piaci kizárólagosságvesztése után megjelenő biohasonló készítmények, amelyek azok nagymértékben hasonló másolatai.
4. Farmakológiai sajátosságaikból adódóan a biohasonló gyógyszerek terápiásan egyenértékűek az originális készítménnyel, azzal szakorvos által megfelelő kontroll mellett felcserélhetők, azonban nem bioegyenértékűek azzal, s így automatikusan nem helyettesíthetők.
5. Az automatikus helyettesíthetőség hiánya miatt a biohasonló gyógyszerek támogatási rendszerét úgy kell kialakítani, hogy szakmailag indokolt esetekben előtérbe kerüljön a költséghatékony gyógyszerek használata, azonban a rendszer tisztán pénzügyi okokból ne kényszerítse sem a kezelőorvost, sem a pácienszt készítményváltásra. Ez voltaképp az automatikus helyettesítés kizárását jelenti.
6. Az automatikus helyettesíthetőség hiánya kizárja a gyógyszerári helyettesítés és a hatóanyagtenderek alkalmazását, valamint igen kockázatosá teszi a hatóanyag-alapú és terápiás elvű referenciaárvezést. Utóbbiak esetében ugyanis, ha a magasabb árú készítmény gyártója nem csökkent árát, a páciensek oly mértékű többlettérítési díj fizetésére kényszerülhetnek, amely a tényleges hozzáférést ezekhez a gyógyszerekhez megakadályozza, így a pácienszt végeredményben készítményváltásra kényszeríti. Szintén készítményváltásra kényszerül a beteg akkor, ha a magasabb árú gyógyszer delistázásra kerül.
7. Mindezek tükrében a biohasonló gyógyszerekre vonatkozó támogatási szabályok kialakításánál a finanszírozó három érdemi irányt választhat: egyfelől megpróbálkozhat a *referenciaárvezés* alkalmazásával (ún. biológiai fixcsoportokra alapulóan) abban bízva, hogy a gyártók árát csökkentenék, s így a referenciaárvezés a betegek hozzáférést nem korlátozza, s vállalva annak szakmai és politikai kockázatát, hogy ha erre mégsem kerül sor, úgy a szabályrendszer előre nehezen felmérhető károkat okoz. Másfelől kialakíthatja a *szereződésen alapuló gyártói visszafizetések* (magyar terminológiával: támogatásvolumen-szerződés) olyan „pszeudo-referenciaárvezésre” alapuló rendszerét, amelyben sor kerül ugyan a referenciaár megképzésére, azonban a terheket nem a páciensek viselik, hanem a magasabb árú készítmények gyártói mindenkor ennek mértékéig teljesítenek visszafizetést („mozgó visszafizetés”) a finanszírozó számára. Harmadrészt dönthet úgy, hogy – mivel a szakmailag indokolt készítménycseréről (felcserélhetőségről) a szakorvosok döntenek – megteremti az ő érdekeltségüket a költséghatékony biohasonló készítmények rendelésére. Ekkor, mivel az egyedi betegek kezelésébe a finanszírozó nem szólhat bele, az egyes szakorvosok által kezelt populáció egészére vonatkozóan tud *költséghatékonyági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányokat* meghatározni. Ezek a felírási arányok szintén egy pszeudo-referenciaárvezéshez kapcsolódhatnak: a finanszírozó megképzzi a referenciaárát, az ezt meg nem haladó árú gyógyszereket preferálnak minősíti, és a kezelőorvosok számára megszabja, hogy adott időszakban újonnan kezelésbe vont betegek valamekkora hányada számára preferált készítményeket kell rendelniük.
8. A referenciaárvezés a páciensekre hárítja a pénzügyi terheket, míg a szerződésen alapuló gyártói visszafizetések esetében ezeket a gyógyszergyártók, a költséghatékonyági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok esetében pedig a kezelőorvosok állják. A referenciaárvezés és a szerződésen alapuló gyártói visszafizetések egymást kizárják, utóbbi azonban kombinálható a kívánatos felírási arányokkal. Ennek előnye, hogy ily módon

meghatározott felírási arányok hiányában a kezelőorvosok önmaguktól nem lesznek érdekeltek a költséghatékony készítmények használatának fokozásában.

9. Bármely eszközzel is történik meg a biohasonló gyógyszerek fenntartható támogatási rendszerének kialakítása, az általa felszabadított források az ellátás minőségének fejlesztésére fordítandók magán a biotechnológiai eredetű készítménykörön belül, célszerűen új hatóanyagok támogatása vagy a jelenlegi közfinanszírozási indikációk (Eü. pontok) kibővítése – a pénzügyi szempontú indikációkorlátozások lebontása – révén. Változatlan gyógyszerkasszáttal feltételezve csak ez biztosíthat fedezetet új és korszerű, bizonyítottan hatékony biotechnológiai eredetű hatóanyagok támogatására.
10. Mindenképpen szükség van olyan edukációs programok szervezésére (a szakmai szervezetek védnöksége alatt), amelyek a kezelőorvosokat megismertetik a biohasonló gyógyszerekkel kapcsolatos tudományos bizonyítékokkal, s elosztatják az e készítményekkel kapcsolatos alaptalan berögződéseket.

## Tartalomjegyzék

1.	BEVEZETÉS .....	5
2.	A BIOTECHNOLÓGIAI EREDETŰ GYÓGYSZEREKRŐL.....	7
3.	BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK ÉS BIOMÁSOLATOK .....	10
4.	A BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYEK ALAPVETŐ FARMAKOLÓGIAI KÉRDÉSEI.....	11
5.	A BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK FEJLESZTÉSE ÉS PIACRA VITELE .....	15
6.	A BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYKÖR VÁZLATOS ÁTTEKINTÉSE.....	19
7.	A BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYEK FELHASZNÁLÁSÁNAK ÉS TÁMOGATÁSÁNAK ALAPELVEI .....	22
8.	A KAPCSOLÓDÓ TÁMOGATÁSPOLITIKAI ESZKÖZÖK ÉS ALKALMAZHATÓSÁGUK.....	25
9.	ALTERNATÍVÁK A BIOHASONLÓ KÉSZÍTMÉNYEK FENNTARTHATÓ TÁMOGATÁSI RENDSZERÉRE.....	31
	ÉRDEKELTSÉGI NYILATKOZAT .....	40
	FELHASZNÁLT ÉS KAPCSOLÓDÓ IRODALOM .....	41

## 1. Bevezetés

A különféle krónikus megbetegedések gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények egyre nagyobb hányadát teszik ki a biotechnológiai eredetű gyógyszerek. Ezek olyan nagymolekulás proteinek vagy nukleinsavak, amelyeket élő szervezetek (sejtkultúrák) felhasználásával, jellemzően rekombináns technológiával állítanak elő. A ma támogatással elérhető gyógyszerek közül közük tartoznak a monoklonális antitestek („mab”-ok), a citokinek (interferonok, interleukinok, TNF-alfa gátlók), a hormonok (ide értve az inzulint), a vakcinák, az erythropoetinek (EPO/ESA), kolóniastimuláló faktorok (CSF), a terápiás célú enzimek, a rekombináns vérkészítmények, valamint a plazminogén-aktivátorok (TPA). A támogatásban egyelőre nem elérhető, részben kísérleti és vizsgálati fázisban lévő fejlett terápiás gyógyszerkészítmények – jellemzően személyre szabott gyógyszerek – szintén biotechnológiai szerek.

A nemzetközi elemzések azt mutatják, hogy a biotechnológiai eredetű készítmények piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re az IMS Health adatai szerint a világ értékben kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki. A biotechnológiai eredetű készítmények árszintje általában magasabb, mint a hagyományos kémiai úton előállított kismolekulás gyógyszereké, tekintettel a nagyobb kutatás-fejlesztési ráfordításokra, az általuk megcélzott kisebb létszámú betegpopulációkra, a molekuláris szintű komplexitás miatti fokozott biztonságossági követelményekre, valamint ezzel összefüggésben a magasabb előállítási költségekre.

Az első biotechnológiai eredetű készítmények piaci kizárólagossága a 2005 és 2010 közötti időszakban járt le mind az Egyesült Államokban, mind Európában. Ezek közé tartoznak növekedési hormonok, kolóniastimuláló-faktorok, erythropoetinek. A 2012 és 2015 közötti időszakban interferonok, TNF-alfa gátlók, monoklonális antitestek piaci kizárólagosságvesztése várható. Az originátor biotechnológiai eredetű készítmény piaci kizárólagosságvesztése után léphetnek piacra ezek „nagyértékben hasonló” és terápiásan egyenértékű helyettesítői, az ún. biohasonló (*biosimilar*) készítmények. A biohasonló készítmények törzskönyvezése terén az Európai Unió gyakorlata sokkal megelőzi az Egyesült Államokét: az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) az EU vonatkozó irányelveit követve, szigorú szabályok mentén, kötelező centralizált eljárásban, folyamatosan végzi ezen készítmények törzskönyvezését, szemben az amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hivatallal (FDA), amelynek ehhez egyelőre hiányzik a törvényi felhatalmazása.

A biotechnológiai eredetű készítmények támogatásának biztosítása az elkövetkező évek egyik megoldandó kulcsfeladata lesz világszerte, így az Európai Unióban és Magyarországon is. A kihívás egyszerre finanszírozási és szakmai jellegű, és erre a fejlett gyógyszer-támogatási rendszerekkel rendelkező országok is csak ma kezdik megtalálni válaszaikat. A finanszírozók feladata egyidejűleg fenntartani a betegek hozzáférését, megfelelni a készítménykör farmakológiai sajátosságainak, valamint féken tartani az egyre növekvő költségeket. A biohasonló gyógyszerek, azaz a piaci kizárólagosságukat veszített biotechnológiai eredetű készítmények „reprodukciói” hasznosak lehetnek a biotechnológiai eredetű molekulákra fordított közkiadások optimalizálásában.

Sok prekonceptió és tévhit létezik a biohasonló gyógyszerek terápiás szerepét és értékét illetően. A biohasonló gyártók piaci konkurenciát jelentenek az originális kutatásokat folytató biotechnológiai vállalatok számára. Ők számos ellenérvet fogalmaznak meg a biohasonló gyógyszerek befogadása kapcsán, amelyeket a finanszírozó vagy relevánsnak ítél meg, vagy

elutasít. A biohasonló gyógyszerek gyártói azért lobbiznak, hogy készítményeiket a szabályozó hatóságok preferált elbánásban részesítsék, s argumentációjuk főként magának az originátor gyógyszernek a belső minőségi variabilitására, részben a biohasonló gyógyszer – állításuk szerint – újabb, s ezért kifinomultabb gyártástechnológiájának hangsúlyozására irányul. A kezelőorvosok és finanszírozók viszonyulása a biohasonló készítményekhez országoként változó, és erősen összefügg a szakmai curriculumok felépítésével, a folyamatos továbbképzés rendszerével, valamint a különböző márkák és gyártók beágyazottságával. A tapasztalatok alapján joggal következtethetünk arra, hogy a támogatási technikák nemzetközi átvétele („transzfere”) akadozik, mert a felírásra jogosult szakorvosok körében alacsony az elfogadottságuk, vagy az iparág különböző szegmenseinek érdekérvényesítése nehezíti az adaptációt. Így úgy tűnik, minden országnak ki kell dolgoznia saját keretrendszerét a biotechnológiai eredetű készítmények fenntartható támogatására, figyelembe véve a nemzetközi legjobb gyakorlatokat (*best practice*), sikersztorikat és bukásokat, és a nemzeti sajátosságokat is.

A biotechnológiai eredetű készítmények támogatása hozzávetőleg 2009 óta a figyelem előterében van Magyarországon, ezzel együtt a probléma nagyrészt megoldatlan. Az áttörés hiánya mögötti egyik fő tényező az, hogy a szabályozó hatóságok egyelőre nem álltak elő olyan támogatáspolitikai koncepcióval, amely az érintetti csoportok (betegek, kezelőorvosok, gyógyszergyártók) számára elfogadható – vagy legalábbis „eltűrhető” – volna. Emellett szerepet játszik az is, hogy a biohasonló gyógyszerek penetrációja – nemzetközi összehasonlításban – a szkeptikus orvosi attitűdök miatt alacsony, továbbá nem kedvez nekik a márkázott generikus piac szerkezete, valamint a szabályozók és a szakma véleményformáló szakemberei közötti konszenzus hiánya sem.

Tanulmányunkkal egyfelől arra törekszünk, hogy tárgyilagosan bemutassuk a biohasonló készítmények alkalmazásának lehetőségeit és korlátait, másfelől eloszlassunk néhány olyan (tév)hitet, amelyet a tudományos bizonyítékokra alapuló orvoslás segítségével mindeddig nem sikerült igazolni, harmadrészt bemutassuk a biohasonló gyógyszerek fenntartható támogatási rendszerére vonatkozóan rendelkezésre álló alternatívákat. Nem titkolt célunk annak megelőzése, hogy a szabályozó – a pénzügyi nyomás tükrében, illetve eddigi késedelmét hirtelen bepótolni kívánva – egy differenciálatlan és hosszabb távon káros, fiskális szemléletű megoldással próbálja megoldani a költségcsökkentést a biotechnológiai eredetű készítménykörön belül.

Tanulmányunk első – vitaanyag gyanánt készített – változatát 2011 áprilisa és júniusa között számos véleményformáló szakorvossal egyeztetettük munkamegbeszélések keretében, elsősorban az onkológia és a haematológia területéről, akik észrevételeit és jobbító szándékú kritikáját ezúttal is köszönjük. Az ő észrevételeik alapján, valamint véleményeik és ötleteik beépítésével készült el dolgozatunk jelen, véglegesnek szánt változata, amely egy „üdvözítő” támogatáspolitikai megoldás helyett alternatívákat tár fel. Az alternatívák elsősorban abban térnek el egymástól, hogy a biohasonló készítmények használatát ösztönző szabályozás a gyógyszer-támogatási rendszer mely kulcsszereplőjére (beteg, kezelőorvos, gyógyszergyártó) irányul.

## 2. A biotechnológiai eredetű gyógyszerekről

A biotechnológiai eredetű gyógyszerek többnyire makromolekulák – a szintetikus kémiai vegyületeknél két-három nagyságrenddel nagyobb molekulatömegű fehérjék –, amelyeket élő szervezetek felhasználásával, biotechnológiai módszerek alkalmazásával állítanak elő. Ezek közül az emlős sejteken alapuló rendszerek és az *Escherichia coli* a leggyakrabban alkalmazott módszerek. Más termelési folyamatban *Saccharomyces cerevisiae* felhasználásával vagy inzulinok keverésével hoznak létre hatóanyagot illetve transzgenikus állatokban való tenyésztéssel (Walsh, 2010). A biotechnológiai eredetű készítmények többsége nemcsak nagy, de heterogén molekula is, míg a hagyományos készítmények általában kis vagy közepes méretű molekulák, valamint jól definiálható struktúrával és jellemzőkkel rendelkeznek.

### *Biotechnológiai eredet*

A biotechnológia „olyan tudomány és technológia, melyeket élő szervezetekre alkalmaznak – annak részeire, termékeire és modelljeire – azért, hogy élő vagy nem élő anyagokat alakítsanak át tudás, javak és szolgáltatások előállításának céljából.” (OECD, 2005). A biotechnológia alkalmazása kiterjed az emberek és állatok egészségügyi kezelésére, a mezőgazdaságra és az iparra is. A biotechnológiának azt a részét, mely az egészségügyi kezelésre utal, piros biotechnológiának nevezik („red” *biotechnology*). Ez tovább osztható gyógyszerekre, gyógyászati segédeszközökre és diagnosztikára (EMCC, 2007).

A biotechnológiai eredetű készítmények az eddigi tapasztalatok szerint számos előnnyel rendelkeznek a hagyományos, kémiai szintézis útján előállított gyógyszerekhez képest. Ezek ugyanis olyan sejtszintű folyamatok befolyásolásán keresztül fejtik ki hatásukat, melyek a betegség kialakulásához vezetnek, vagy magára a beteg sejtre hatnak. Következésképpen a biotechnológiai eredetű készítmények – a hagyományos, kémiai szintézissel előállított készítményekkel szemben – mélyebb terápiás válasz kiváltására alkalmasak: képesek lelassítani a betegség előrehaladását, sőt akár meg is gátolhatják annak kialakulását. További előnyük, hogy nem idegenek az emberi szervezettől és rendkívül szelektívek, vagyis nincsenek hatással az egészséges sejtekre és kevesebb mellékhatásuk van, mint a kémiai szintézis útján előállított készítményeknek (Chu, 2009).

Biotechnológiai eredetű gyógyszerek például a vérrögképződést gátló heparinok, az anyagcsere-szabályozásban szerepet játszó hormonok, az immunmoduláns hatású interferonok, a veleszületett genetikai rendellenességek kezelésében használt terápiás célú enzimek, a jelátvivő molekulák közé tartozó citokinek, a vörösvérsejt-képződést serkentő erythropoetinek, a vérkészítmények, a vakcinák, illetve a különféle rákos és autoimmun eredetű megbetegedések kezelésére használt monoklonális antitestek. Azonban még mindig várunk kell a génterápiás alapú termékek engedélyezésére, és a kis interferáló RNS-ek (siRNS), valamint az emberi embrionális őssejteken vagy indukált pluripotens őssejteken alapuló terápiák forgalomba hozatalára (Walsh, 2010).

### *Kismolekulák versus nagymolekulák?*

Fontos különbség a biotechnológiai úton előállított gyógyszerek és a hagyományos, kémiai szintézis útján előállított gyógyszerek között, hogy előbbiek makromolekulás készítmények, míg utóbbiak jellemzően kismolekulás készítmények. A kismolekulák móltömege a néhány százas értéktől az 1000-es móltömegig változhat (az aszpirin móltömege például 180). A

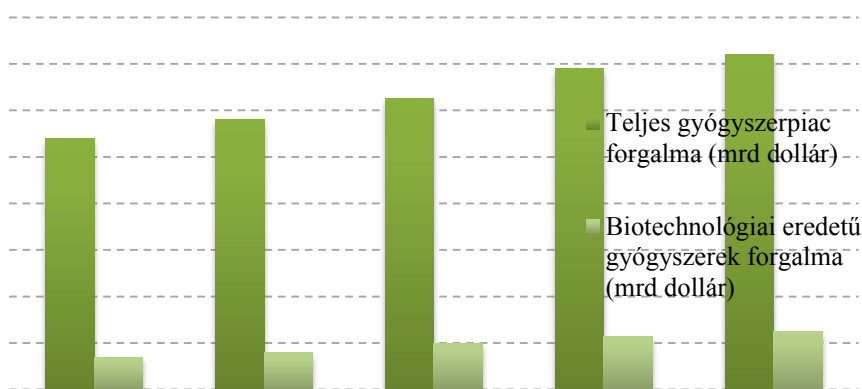
legnagyobb móltömegekkel a statinok rendelkeznek, esetükben 1200 körüli ez az érték. Ezzel szemben a legkisebb makromolekulák is ötször nagyobbak – például az inzulin móltömege 6000 –, mint a hagyományos, kémiai szintézissel előállított készítmények legnagyobb móltömegű hatóanyaga. Azonban a makromolekulákon belül is jelentős eltérések vannak méretben: az interferonok móltömege 20 000 körül van, az erythropoetin kb. 34 000, de egy antitest fúziós fehérje akár 150 000 móltömegű is lehet. A monoklonális antitestek szintén nagyobbak és komplexebbek, mint más biológiai gyógyszerek (Bauer, 2009; Radits, 2006).

### ***A biotechnológiai eredetű gyógyszerek piacának fő jellemzői***

A biotechnológiai gyógyszeripar széles támogató szektorra (kutatóintézetek, egyetemek) támaszkodik, és a fejlesztés, termelés és értékesítés minden szakaszában együtt kell működni a hatóságokkal (EMCC, 2007).

A makromolekulákra vezethető vissza a biotechnológiai eredetű készítmények azon sajátossága (finanszírozói szempontból: hátránya) a hagyományos, kémiai szintézis útján előállított készítményekkel szemben, hogy jellemző árszintjük magasabb a hagyományos gyógyszerekénél. A biotechnológiai eredetű készítmények fejlesztési és piacra lépési költségei önmagában a nagy molekula és a komplexitás miatt is magasabbak, de további költségeket ró a gyógyszergyártó vállalatokra az is, hogy ezeknek a készítményeknek fokozott biztonsági követelményeknek kell megfelelniük. A fentiekkel együtt egy biotechnológiai termék fejlesztési költségei elérhetik az 1,2 milliárd dollárt (DiMasi-Grabowski, 2007). Nem csak költséges a fejlesztés, de a sikertelenség kockázata is magas: a klinikai fázis I során a fejlesztések 80-90%-a elbukik. A fejlesztési idő is magas, akár 15 év telhet el a készítmény piacra viteléig (EMCC, 2007). Ezen felül az is hozzájárul a magasabb árhoz, hogy zömmel kisebb létszámú betegpopulációval bíró betegségeknél alkalmazzák őket.

Előnyeik miatt azonban a biotechnológiai eredetű készítmények vonzó megoldássá váltak a kezelésben: jelenleg több mint kétszáz ilyen készítmény van a piacon Európában és az Egyesült Államokban (EMA, EGA). A nemzetközi elemzések azt mutatják, hogy a biotechnológiai eredetű készítmények piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re az IMS Health adatai szerint világ értékben (nettó termelői áron) kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki. A biotechnológiai eredetű készítmények részesedésének további növekedése várható a teljes gyógyszerpiacon belül, az új gyógyszerfejlesztések 50%-a biotechnológiai fejlesztés (Chu, 2009; EMCC, 2007; Walsh, 2010).



1. ábra: A biotechnológiai eredetű gyógyszerek forgalma a teljes gyógyszerpiacon belül, 2005-2009 (MAT).  
(Forrás: IMS Health)



A biotechnológiai eredetű készítmények tehát mind természetükben, méretükben és komplexitásukban különböznek a kémiai úton előállított gyógyszerektől (lásd *1. táblázat*). Az eltérések olyan problémákat vetnek fel, melyekre eddig nem született teljes körű megoldás: a helyettesíthetőség megállapításának nehézségét és költségességét. Előnyeik miatt azonban folyamatosan növekvő részesedéssel bírnak a teljes gyógyszerpiacon belül. A közkiadások ezzel együtt járó növekedése megköveteli azt, hogy a finanszírozók növeljék az ezen gyógyszerekre fordított források felhasználásának hatékonyságát. Ennek legfőbb módját a piaci kizárólagossággal rendelkező piacokon a betegregiszterekre épülő terápiaeredményességi megállapodások jelentik (*outcome*), a versengő piacokon pedig a biohasonló gyógyszerek használatának ösztönzése.

	Hagyományos, kémiai szintézis útján előállított gyógyszerek	Biotechnológiai úton előállított gyógyszerek
<b>Eljárás</b>	Kémiai szintézis	Hatóanyagukat biotechnológiai módszerekkel állítják elő élő szervezetből (vagy élő szervezet állítja elő)
<b>Méret</b>	Többnyire kismolekulák	Makromolekulák (molekulatömegük két-három nagyságrenddel nagyobb)
<b>Komplexitás</b>	Többnyire jól jellemezhetőek	Komplex szerkezetűek, nehezen jellemezhetőek

*1. táblázat: A biotechnológiai eredetű gyógyszerek és a hagyományos, kémiai szintézis útján előállított gyógyszerek közötti alapvető különbségek (Forrás: Saját készítésű ábra)*

### 3. Biohasonló gyógyszerek és biomásolatok

Hasonlóan a klasszikus originális gyógyszerkészítményekhez, az originális biotechnológiai készítmények is szabadalmi oltalmat, adatkizárólagosságot, valamint piaci kizárólagosságot élveznek. A piaci kizárólagosság elvesztése után megjelentek a biotechnológiai eredetű készítmények követő molekulái, amelyek részben biohasonló készítmények<sup>1</sup>, részben egyszerű biomásolatok. A két készítménykört világosan el kell határolnunk egymástól.

A *biohasonló gyógyszerek* minőségben, biztonságban és hatásosságban nagymértékben hasonlóak egy már engedélyezett referenciagyógyszerhez<sup>2</sup>, azon belül is annak hatóanyagához (Búzás, 2010; Chu, 2009; Schellekens-Moors, 2010). Szigorú engedélyeztetési folyamaton mennek át, azonban a termelési folyamat – mely gyártóról gyártóra változik – és az aktív hatóanyag szerkezeti jellemzői közötti erős kapcsolat miatt a készítmények szerkezetileg nem feltétlenül teljesen azonosak a referenciagyógyszerrel. Ebben különböznek a biohasonló készítmények a hagyományos generikumoktól, melyek aktív hatóanyaga megegyezik a referenciagyógyszerével. (AkdÄ, 2008)

A biohasonlók megoldást adhatnak a biotechnológiai eredetű készítmények növekvő piaci részesedéséből eredő növekvő költségvetésre: megjelenésükkel várhatóan 20-50 százalékos költségcsökkenés érhető el (pl. a növekedési hormonok esetében az első biohasonló készítmény 20 százalékkal alacsonyabb áron jelent meg, mint az originátor) (Radits, 2006; Walsh, 2010). Ez kisebb mértékű, mint a hagyományos, kémiai szintézissel előállított gyógyszerek generikumai révén elért költségcsökkentés, de így is jelentős megtakarítást jelent a finanszírozó számára a biotechnológiai eredetű készítmények magas ára miatt – ez csak a hat legnagyobb forgalmú termék esetén közel másfél milliárd eurós költségmegtakarítást jelent a becslések szerint. Több első generációs originális biotechnológiai készítmény szabadalma – pl. trastuzumab, rituximab, infliximab és adalimumab – a közeljövőben jár le, utat nyitva a biohasonló készítmények megjelenésének. A 2010 és 2015 között lejáró biotechnológiai szabadalmak értékét 10 milliárd dollárra becslik (Chu, 2009; Schepper, 2007; Walsh, 2010).

A biohasonló készítmények piacát 2008-ban 60 millió dollárra becsülték az Európai Unióban, az USA-ban ezt 2013-ra 30 millió dollárra tették (Walsh, 2010). Ez azt mutatja, hogy egyelőre a biohasonlók forgalma elenyésző a biotechnológiai eredetű gyógyszerek teljes piacához képest. A jövőben azonban a biohasonló gyógyszerek használatának nagymértékű előterbe kerülése várható, elsődlegesen finanszírozói nyomásra.

A *biomásolatok* olyan biotechnológiai úton előállított molekulák, amelyeknek az originális gyógyszerekkel vett nagymértékű hasonlóságát nem igazolja klinikai vizsgálat, és amelyek forgalomba hozatali engedélyeztetése nem a biohasonló gyógyszerek esetében elvárt szigorú engedélyeztetési folyamat szerint történik. Ilyen gyógyszerek elsősorban az Európai Unión kívül vannak forgalomban – minőségüket, hatékonyságukat és biztonságosságukat semmi nem szavatolja. A biomásolatokat nem szabad a biohasonló gyógyszerekkel összekeverni.

---

<sup>1</sup> Az angol szakirodalomban a több terminológia használatos a biohasonló készítményekre: Európában „biosimilars” vagy „biosimilar drugs”, az Egyesült Államokban „follow-on-biologics” (FOB), Kanadában „subsequent entry biologics” néven ismertek (AARP Issue Paper; AkdÄ, 2008; Búzás, 2010).

<sup>2</sup> A referenciagyógyszer megjelölés ebben a kontextusban azt az originális hatóanyagot jelenti, amelyhez képest a biohasonló gyártó a nagymérvű hasonlóságot igazolni kívánja; nem tévesztendő össze tehát a referenciaárazás kapcsán használt referenciakészítmény kifejezéssel.

## 4. A biohasonló készítmények alapvető farmakológiai kérdései

Az alábbiakban összefoglaljuk a biohasonló gyógyszerek alkalmazásával és támogatásával kapcsolatos farmakológiai szempontokat. Ezek közül a legfontosabbak a gyógyszerek korlátozott jellemezhetősége, a terápiás egyenértékűség, a felcserélhetőség, valamint az ún. komparabilitás.

### *Korlátozott jellemezhetőség*

A biotechnológiai eredetű gyógyszerkészítmények közös jellegzetessége, hogy több térbeli szerkezeti variánsuk lehet. Ez következik a molekulák méretéből és abból, hogy a hatóanyagot biológiai rendszerekben, élő sejtekben kell előállítani, ahol a minél nagyobb hasonlósághoz nemcsak azonos előállítási paraméterek, de azonos gazdasejtek, sejtvonalak is szükségesek lennének.

Az előállítani kívánt fehérjét egy sejt-kultúra (*cell culture*) sejtjeiben tenyésztik, majd ezekből a sejtekből izolálják. Az izolálás a célfehérje leválasztását jelenti a tenyészsejt (*host*) többi alkotóeleméről, ehhez kapcsolódóan pedig mindazon molekuláris szintű tisztítási folyamatokat, amelyek a célvegyülethez kapcsolódó egyéb komponensek – például cukormolekulák, szénhidrát-csoportok – leválasztását szolgálják. Ezzel párhuzamosan más strukturális beavatkozásokra is sor kerülhet: gyakori például az ún. glikolizáció, amelynek során a fehérjéhez szénhidrát-molekulák kapcsolódnak.

Az izoláció, valamint a struktúramódosítás jelenti a biohasonló gyógyszerfejlesztés legérzékenyebb pontját, mivel a végeredmény nagyon érzékeny az alkalmazott technológiai folyamatra. A makromolekulás jellegből adódóan a végtermék szennyeződésprofilja, harmadlagos és negyedleges térszerkezete eltérő lehet az originális vegyületétől, ami a gyógyszerhatást is befolyásolhatja. Emiatt az előállított terápiás fehérjék profilírozására van szükség minden olyan kémiai, fizikai és biológiai paraméter szempontjából, amely az originális vegyület esetében relevánsnak minősült. Azt, hogy konkrétan mely paraméterek vizsgálata szükséges, a törzskönyvező hatóság szabja meg. Ez gyógyszercsoportonként lehetséges.

A profilírozás célja annak igazolása, hogy az előállított vegyület nagymértékben hasonlít (*highly similar*) az originális biotechnológiai készítményhez. A profilírozás elsődlegesen analitikai tesztekre és preklinikai vizsgálatokra alapul. Mivel azonban a biohasonló gyógyszerek jellemzéséhez ma rendelkezésre álló módszerek nem alkalmasak a nagymérvű hasonlóság minden kétséget kizáró igazolására, a gyártónak az analitikai és preklinikai vizsgálatokon felül korlátozott terjedelmű klinikai vizsgálatokat kell végeznie. Ezek célja – ugyanúgy, mint az originális gyógyszerek esetében – a hatékonyság és biztonságosság igazolása (AkdÄ, 2008; Chu, 2009).

### *Nagymértékű hasonlóság és terápiás egyenértékűség*

A törzskönyvező hatóság által megadott biohasonló minősítés alapja a készítmény nagymértékű hasonlósága a referenciagyógyszerként választott originátor készítménnyel. A nagymértékű hasonlóság alapján a biohasonló gyógyszerek a referenciagyógyszerrel terápiásan egyenértékűnek tekinthetők, ezen felül a tudományos és szabályozói álláspontok többnyire a felcserélhetőséget is elismerik, az automatikus helyettesítés azonban – az immunogenitás veszélye miatt – nem lehetséges. Ennek háttérében a biotechnológiai úton

előállított gyógyszereknek a már említett gyártástechnológiára való érzékenysége, illetve korlátozott jellemezhetősége húzódik meg.

A poszttranszlációs módosítások, így például a glikozálás és a gyártási eljárás – úgymint a tisztítás, steril formulázás és tárolás okozta különbségek – eltéréseket okozhatnak a biohasonló készítmény összetételében és immunogenitásban a referenciagyógyszerhez képest. A biotechnológiai eredetű készítmények által kiváltott immunválaszt ezek az eltérések potenciálisan felerősíthetik (Schellenekens, 2010). Fontos azonban látni, hogy ez a probléma ugyanúgy fennáll az azonos originális vegyület különböző gyártóhelyeken előállított sarzsai, valamint az ún. bioanalóg molekulák kapcsán, melyek hasonló aminosav-szekvenciájú és/vagy glikolizációjú fehérjék (pl. epoetin alfa / darbepoetin, filgrstim / pegfilgrastim). Sőt: a referenciagyógyszer és a biohasonló készítmények hasonlósága nagyobb fokú, mint az ugyanazon originális gyártó által előállított, módosított molekulaszervezettel rendelkező követő gyógyszereké.

Érdeemes látni azt is, hogy a biotechnológiai eredetű gyógyszerek fejlesztésének időigénye, valamint a kapcsolódó technológiák gyors ütemű fejlődése miatt a biohasonló készítmények gyártástechnológiája akár fejlettebb is lehet, mint az originátor készítményé. A biohasonló molekulák előállításával foglalkozó generikus gyártók általában tökeerős nemzetközi cégek, vagy originális gyártók stabil háttérrel rendelkező leányvállalatai, amelyek jelentős összegeket tudnak fektetni a gyártástechnológiák korszerűsítésébe, fejlesztésébe. Ezt a tényt a biohasonló készítmények gyártói is felismerték: az angol irodalomban a biohasonló készítményekre vonatkoztatva – tisztán marketingcéllal – néha előfordul a '*biobetter*' („jobb-bio”) elnevezés is.

A poszttranszlációs módosítások okozta esetleges kockázatok kezelése érdekében, a törzskönyvezést követően olyan farmakovigilancia-rendszereket kell működtetni, amelyek révén rendszeres információk nyerhetők a készítmény terápiás eredményességéről és biztonságosságáról. Ezek részben ún. Engedélyezést Követő Biztonsági Vizsgálatok (*Post-Authorization Safety Studies*, PASS), amelyek voltaképp IV. fázisú vizsgálatok, részben pedig – mint minden biotechnológiai eredetű készítmény esetében – a biohasonló gyógyszerekre vonatkozóan is kötelező a Kockázatkezelési Terv (*Risk Management Plan*, RMP) összeállítása.

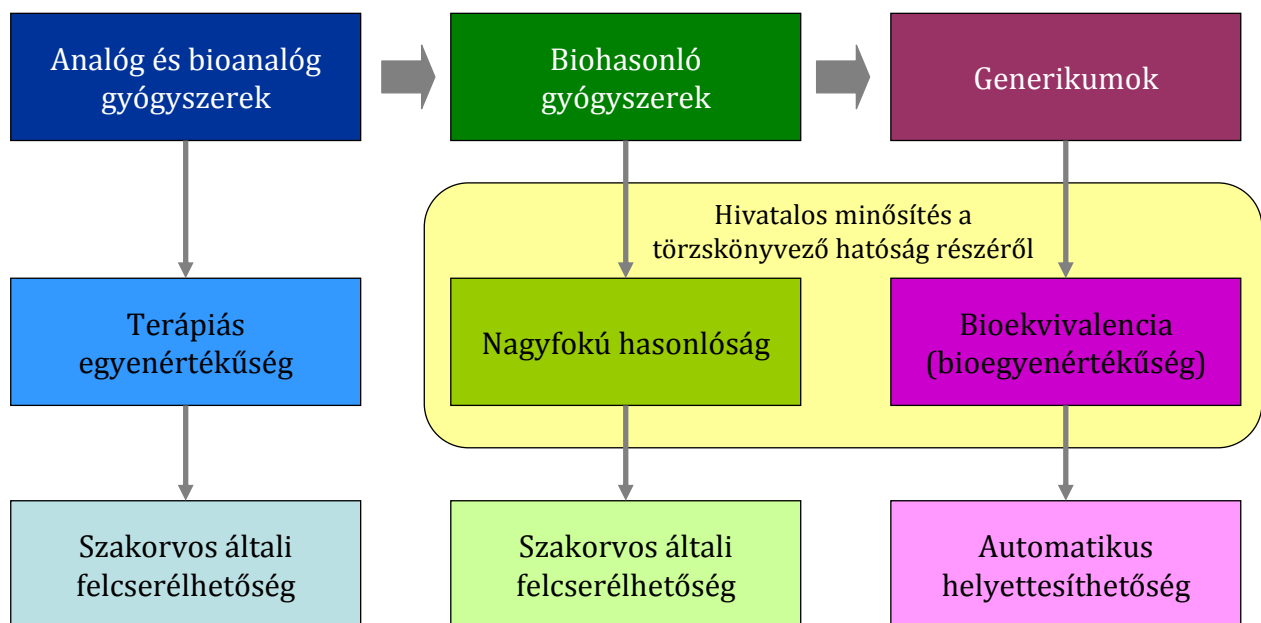
### ***Felcserélhetőség***

A terápiás ekvivalenciából fakadóan az originális biotechnológiai eredetű készítmények és biohasonló megfelelőik egymással felcserélhetők (*interchangeable*, AkdÄ, 2008; Sheppard, 2010). A biohasonló gyógyszereket ugyanúgy lehet alkalmazni, mint az originális terméket a terápia inicializálásakor, mert a hivatalos törzskönyvezési követelmények biztosítják a gyógyszer hatásosságának, minőségének és biztonságosságának nagymértékű hasonlóságát. A terápiaváltás ugyanakkor nagyobb körültekintést igényel: ha a beteget már kezelik biotechnológiai eredetű készítménnyel, úgy az originális gyógyszerrel biohasonlóra való átálláskor figyelembe kell venni az eltéréseket a dózisokban, adagolási időközökben és beviteli formákban, valamint az alkalmazás jóváhagyott területeit. A beteget ugyanúgy monitorozni kell, mint az első adagolás esetében.

A felcserélhetőség ugyanakkor nem jelent automatikus helyettesíthetőséget (*substitutability*), mint a hagyományos kémiai szintézissel előállított generikumok esetében. Az EMA az országokra hagyja a helyettesíthetőség meghatározását, azonban azt javasolja, hogy az

orvosok dönthessenek erről. Az USA-ban az FDA egyetért az EMA ajánlásával, amit azzal indokolnak, hogy a jelenlegi technológia nem alkalmas a helyettesíthetőség meghatározására (Chu, 2009). Összességében tehát a potenciális immunogenitás miatt az orvos hozzájárulása nélkül nem történhet helyettesítés.

Fontos látni, hogy ha a biohasonló gyógyszer és a referenciagyógyszer hasonlósága nagyobb fokú, mint a referenciagyógyszer hasonlósága saját maga módosított (pl. pegilált, glikolizált) követő molekuláihoz képest, úgy a biohasonló gyógyszer és a referenciagyógyszer közötti felcserélhetőség is egyértelműbb, mint a referenciagyógyszer és annak módosított változata között. Ezt azért lényeges hangsúlyozni, mert az originális gyártók kommunikációja, valamint a szakmai gyakorlat a referenciagyógyszer és annak követő változatai közötti „betegátállítást” (pl. filgrastimról pegfilgrastimra) promotálja, illetve elfogadja, ezzel szemben a referenciagyógyszerről a biohasonló készítményre történő terápiaváltást szakmailag vitatja, holott utóbbi kisebb immunogenitási kockázattal járhat. A felcserélhetőség kapcsán zajló polémia tehát nem a tudományos bizonyítékokon alapuló orvoslás (*evidence-based medicine*, EBM), hanem elsősorban évtizedes tradíciók és beidegződések talaján áll.



2. ábra: A biohasonló gyógyszerek felcserélhetők, de nem automatikusan helyettesíthetők

Érdeemes szem előtt tartani azt is, hogy míg a hagyományos kémiai szintézis útján előállított gyógyszerek esetében az originális és a generikus készítmény bioegyenértékűségét korlátozott farmakokinetikai vizsgálatokkal ellenőrzik, addig a biohasonló gyógyszerek esetében a nagymérvű hasonlóság igazolása jóval robusztusabb bizonyítékokat eredményező klinikai vizsgálatok révén történik. Azaz a biohasonló gyógyszerek terápiás ekvivalenciája és felcserélhetősége egyértelműbben igazoltnak tekinthető, mint a generikus gyógyszerek bioekvivalenciája.

## ***Komparabilitás***

A gyógyszergyártók változtathatnak a biotechnológiai eredetű készítmények termelési folyamatán a fejlesztés során, de a piacra lépés után is. Ennek oka lehet a gyártási folyamatok fejlesztése, méretnövelés, a termék stabilitásának javítása vagy a szabályozásban bekövetkezett változásoknak való megfelelés. Ha viszont a gyógyszergyártó vállalat megváltoztatja a biotechnológiai eredetű gyógyszer gyártási folyamatát, a fent említett variabilitás okán gyakorlatilag saját gyógyszerének követő molekuláját, „kvázi-biohasonló” változatát állítja elő. Az originális gyógyszer módosult gyártástechnológiával előállított sarzsai, valamint a biohasonló gyógyszerek tehát ugyanúgy nagymértékben hasonlítanak csak az eredeti készítményre; de tökéletesen nem egyezők azzal.

Az originális gyártó a gyártástechnológiai változtatások jelentette kockázatok okán értékeli a gyógyszer releváns minőségi jellemzőit, hogy igazolja: nem történt olyan változás, amely kedvezőtlen hatással lenne a gyógyszer biztonságára és hatásosságára. Ezek az ún. komparabilitási (*comparability*) vizsgálatok.

Az ICH Topic Q5E dokumentum fogalmazza meg a komparabilitás irányelveit, melyek alkalmazhatóak

- proteinekre és polipeptidekre, és az ezeket tartalmazó gyógyszerekre;
- olyan gyógyszerkészítményekre, melyek esetében a termelési folyamatban történő változtatásokat egyetlen gyártó végezte, beleértve azokat a változtatásokat is, melyeket olyan bérgyártó (*contract manufacturer*) végzett, amely közvetlenül össze tudja hasonlítani a változás előtti és utáni termék elemzésének eredményeit;
- illetve olyan gyógyszerkészítményekre, melyek esetében a termelési folyamat változásai a fejlesztés során történtek.

A komparabilitás nem azt jelenti, hogy a változás előtti és utáni termék minősége megegyezik, hanem azt, hogy nagyon hasonló, valamint hogy a termékről és a termelési folyamatról jelenlegi meglévő tudásunk elegendő bizonyítékot ad arra, hogy semmilyen, a minőségi jellemzőkben bekövetkező különbség nincs negatív hatással a gyógyszer biztonságára és hatásosságára” (ICH Topic Q 5 E).

A komparabilitás meghatározható analitikai vizsgálatok és bioassay kombinációjával, vagy – bizonyos esetekben – klinikai és nem klinikai vizsgálatokkal. Ha a gyógyszergyártó cég önmagában analitikai vizsgálatokkal tudja bizonyítani a komparabilitást, akkor nem szükséges klinikai és nem klinikai vizsgálatokat is végeznie. Ahhoz, hogy megfelelően fel lehessen mérni a termelési folyamat megváltoztatásának hatását, körültekintően meg kell becsülni annak összes előre látható következményét a gyógyszerre. Ennek elvégzéséhez megfelelő kritériumok szükségesek annak a meghatározására, hogy mi tekinthető nagyon hasonló megváltozott gyógyszernek (*post-change product*). Általában a változás előtti és utáni termékre vonatkozó minőséget vizsgálják, majd az összegyűjtött adatokat összehasonlítják (*routine batch analyses*).

## 5. A biohasonló gyógyszerek fejlesztése és piacra vitele

### *Általános megfontolások*

A biohasonló készítmények fejlesztése komplexebb, mint a hagyományos kémiai szintézist alkalmazó generikus gyógyszerfejlesztés. Ennek oka részben maga a biotechnológiai eredet, részben pedig a biotechnológiai eredetű készítmények azon specialitása, hogy egymással korlátozottan helyettesíthetők, és alkalmazásuk kapcsán immunogenitási megfontolások merülnek fel. Az EMA ezért a „hasonló biológiai eredetű gyógyszerészeti készítmények” megközelítés alkalmazását javasolja, mely az összehasonlíthatóság bizonyításán (*comparability exercises*) alapszik.

Az első átfogó szabályozórendszer kidolgozása a biohasonlók piacra lépésének feltételeivel kapcsolatban az EU 2004-es direktívájához köthető. A biohasonló gyógyszerek engedélyeztetésére az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2005-ben kiadott irányelve – valamint az ezt 2006 óta követő, terápiás területekre szóló irányelvcsomag – vonatkozik, néhány kérdés megválaszolása azonban még a közeljövő feladata. Szükség volna további kiegészítő irányelvekre a piaci kizárólagosságukat az elkövetkező években elvesztő gyógyszercsoportokban (pl. monoklonális antitestek), különös tekintettel a nagymérvű hasonlóság megállapításához szükséges paraméterekre és analitikai módszerekre. Célszerű volna egy központi irányelv arra vonatkozóan, hogy az előállítási folyamat megváltoztatása esetén milyen összehasonlító adatokra van szükség annak további elismeréséhez. Az Egyesült Államokban mindmáig nem lépett hatályba az a jogi szabályozás, amely a biohasonló készítmények forgalomba hozatali engedélyezésének folyamatáról rendelkezne, emiatt a biohasonló készítmények originális – vagy kisebb részben: generikus – gyógyszerként kerülnek forgalomba, az FDA döntésétől függően. Japánban és Kanadában a törvényi szabályozás szintén kidolgozás alatt áll, irányelvek viszont már léteznek

A biohasonló gyógyszerek alkalmazásának és ártámogatásának speciális klinikai farmakológiai elveit több tényező befolyásolja. A jelenlegi szabályozás hátránya, hogy a készítmény hatásosságát és biztonságát bizonyító tesztek nagymértékben megnövelik a gyógyszer fejlesztési idejét és költségeit: a biohasonló készítmények fejlesztési ideje átlagosan 6-8 év, költségei átlagosan 80-120 millió dollárt tesznek ki, de akár 160 millió dollárig is emelkedhetnek molekulánként. A klinikai vizsgálatokon felül magas költségű kockázatkezelési tervek készítését és megvalósítását követelik meg a hatóságok (Sheppard, 2010; Chu, 2009; Bauer, 2009). Következésképpen e készítmények ára jóval közelebb esik az originális gyógyszeréhez, mint a kémiai úton előállított generikumok esetén, ami lelassítja, sőt akadályozhatja az újabb biohasonló készítmények fejlesztését. A piacra lépéshez szükséges dokumentumokat mutatja be a 2. táblázat a hagyományos generikus készítményekkel összehasonlítva.

	Klasszikus generikumok	Biohasonlók
<b>Gyártás</b>	Kémiai szintézis Egyszerű mikrobás fermentáció Standard analitika	Genetikailag módosított sejtvonalak Komplex fermentációs folyamat Komplex tisztítási folyamat Gyógyszerforma Komplex analitikai jellemzés
<b>Preklinikai vizsgálatok</b>	Általában nem szükséges	In vitro/in vivo bioassay Toxicitási vizsgálatok Lokális tolerancia vizsgálata Farmakodinámiai/farmakokinetikai vizsgálatok
<b>Klinikai vizsgálatok</b>	Bioekvivalencia-vizsgálatok	Fázis I Farmakodinámia/farmakokinetika Fázis III vizsgálatok Fázis IV vizsgálatok Kockázatkezelési terv (RMP)

2. táblázat: A generikumok és a biohasonló készítmények elfogadásához szükséges dokumentumok összehasonlítása (Forrás: Saenger, 2009)

Ma két különböző nézet létezik a biohasonló készítmények piacra lépésének szabályozását illetően (Chu, 2009):

1. *A szükséges minimum elve:* A szakértők egy része (lásd pl. AkdÄ) szerint a biohasonló készítmény és a referenciagyógyszer közötti különbségek nem elég jelentősek ahhoz, hogy további klinikai vizsgálatok legyenek szükségesek. Ezek túl nagy költségeket rónak a gyártókra és időigényesek, melyek korlátozzák a fejlesztéseket.
2. *Robusztusabb szabályozási keretrendszer szükségessége:* Mások azzal érvelnek, hogy a biohasonló készítmény és a referenciagyógyszer közötti különbségek lehetnek jelentősek, így a biztonságos alkalmazáshoz további klinikai vizsgálatok szükségesek (Sheppard 2010).

### **Az EMA által elfogadott irányelvek a biohasonló gyógyszerekkel kapcsolatban**

Az Európai Gyógyszerügynökség által eddig elfogadott legfontosabb irányelvek a következő fő szempontokat tartalmazzák (a teljesség igénye nélkül, a témánk szempontjából leglényegesebb elemeket kiemelve):

- A biotechnológiai eredetű termékek komplexitása miatt a generikus megközelítés<sup>3</sup> alkalmazása tudományosan nem megfelelő a biohasonló gyógyszerek engedélyeztetésében. A „hasonló biológiai eredetű gyógyszerészeti készítmények” megközelítést kell alkalmazni ilyen esetben, mely az összehasonlíthatóság vizsgálatán (*comparability exercises*) alapszik.
- A hasonlóság bizonyítására szolgáló vizsgálatok (*comparability exercises*) inkább a nagy tisztaságú termékeknél alkalmazhatók, melyek jól jellemezhetőek. A megközelítés nehezebben alkalmazható más típusú termékeknél, melyek természetüknél fogva nehezebben jellemezhetőek.
- Egy termék hasonlóságának elfogadása függ az analitikai technikák fejlettségétől és a gyártási folyamatoktól, valamint a klinikai és szabályozói tapasztalattól.

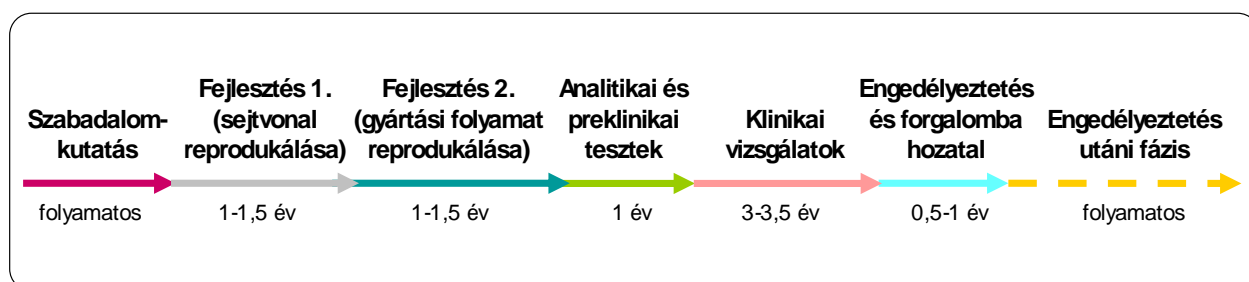
<sup>3</sup> A generikumok piacra lépéséhez – amennyiben hatóanyaga megegyezik az innovatív készítmény hatóanyagával – nem kell lefolytatni azokat a biztonságsági és hatékonysági vizsgálatokat, melyek egy originális termék engedélyeztetésének feltétele lennének. Ehelyett a generikus gyártó hivatkozhat az originális termék vizsgálati eredményeire (*cross-referral*).



- A hasonló biológiai eredetű gyógyszerkészítményeknek teljesíteniük kell az ún. ICH 3. modul összes követelményét, mely a 2001/83/EK irányelv 1. mellékletében van meghatározva, valamint ki kell elégítenie az Európai Gyógyszerkönyv (*European pharmacopoeia*) monográfiáinak technikai követelményeit és minden további követelményt, melyek a vonatkozó CHMP és ICH útmutatókban vannak meghatározva.
- A hasonló biológiai eredetű gyógyszerkészítmények biztonságosságát és hatásosságát bizonyító követelményeknek összhangban kell lenniük a 2001/83/EK direktíva 1. mellékletében lefektetett adatok tanúsításának követelményeivel. Általános technikai és termékcsoportokra vonatkozó rendelkezések az EMA/CHMP útmutatókban találhatóak. Ha nem elérhető a termékcsoportra vonatkozó útmutató, tudományos tanács kérése javasolt az EU szabályozói hatóságaitól.
- Figyelembe kell venni, hogy a hasonló biológiai eredetű gyógyszerkészítmények nem generikus termékek, mert lehetnek különbségek közte és más gyártók termékei vagy a referenciagyógyszer között.

### A biohasonló gyógyszerek fejlesztése

A biohasonló készítmények fejlesztése bonyolultabb, mint a hagyományos kémiai szintézist alkalmazó generikus gyógyszerfejlesztés. Ennek oka részben maga a biotechnológiai eredet, részben pedig a biotechnológiai eredetű készítmények azon specialitása, hogy egymással korlátozottan helyettesíthetők, és alkalmazásuk kapcsán immunogenitási megfontolások merülnek fel.



3. ábra. A biohasonló gyógyszerek kifejlesztésének és piacra vitelének szakaszai (Forrás: EGA)

A 6-8 évig tartó biohasonló fejlesztési folyamat – amelyet áttekintő jelleggel a 3. ábra mutat – ugyanúgy szabadalomkutatással, illetve a referenciaként használt originális biotechnológiai eredetű készítmény kiválasztásával veszi kezdetét. A biohasonló gyártó ezt követően elvégzi a kiválasztott gyógyszer (protein) részletes jellemzését (*profiling, characterization*), azaz fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságainak leírását. E jellemzés (profil) alapján kezdődik meg annak a sejtkultúrának (*cell culture*) a felépítése, amely a kiválasztott vegyület előállítására fog szolgálni. Az originális sejtkultúra reprodukálását a biohasonló gyártó végezheti saját maga, de a klónozott tenyészcsejteket készen is megvásárolhatja erre szakosodott cégektől. Utóbbi („kiszervezés”) megoldás gyorsabb, ez esetben a sejtvonal reprodukálása átlagosan 1-1,5 év alatt valósítható meg.

A célfehérjéj kódoló sejtvonal előállítását követően megindul a célfehérje tenyésztése, majd izolálása. Szükséges lehet azon strukturális beavatkozások reprodukálása is (pl. glikolizáció), amelyeknek az originális vegyületet alávetették. Mindez összességében szintén 1-1,5 évet vesz igénybe. Az izoláció, valamint a struktúramódosítás jelenti a biohasonló gyógyszerfejlesztés legérzékenyebb pontját, mivel a végeredmény nagyon szenzitív az alkalmazott technológiai folyamatra. A makromolekulás jellegből adódóan a végtermék szennyeződésprofilja, harmadlagos és negyedleges térszerkezete eltérő lehet az originális

vegyületétől, ami a gyógyszerhatást is befolyásolhatja. Emiatt az előállított terápiás fehérjék profilizálására van szükség minden olyan kémiai, fizikai és biológiai paraméter szempontjából, amely az originális vegyület esetében relevánsnak minősült. Azt, hogy konkrétan mely paraméterek vizsgálata szükséges, a törzskönyvező hatóság szabja meg. Ez gyógyszercsoportonként lehetséges.

A profilizálás célja annak igazolása, hogy az előállított vegyület nagymértékben hasonlít (*highly similar*) az originális biotechnológiai készítményhez. A profilizálás elsődlegesen analitikai tesztekre és preklinikai vizsgálatokra alapul. Mivel azonban a biohasonló gyógyszerek jellemzéséhez ma rendelkezésre álló módszerek nem alkalmasak a nagymérvű hasonlóság minden kétséget kizáró igazolására, a gyártónak az analitikai és preklinikai vizsgálatokon felül korlátozott terjedelmű klinikai vizsgálatokat is kell végeznie. Ezek célja – ugyanúgy, mint az originális gyógyszerek esetében – a hatékonyság és biztonságosság igazolása. Az analitikai tesztek időigénye hozzávetőleg 1 év: ezek eredményei alapján a gyártástechnológiát mindaddig módosítják, amíg a fejlesztés alatt álló készítmény megfelelő mértékben nem egyezik a referenciaként választott gyógyszerrel. Amikor ezt elérték, továbblépnek a 3-3,5 évig tartó klinikai vizsgálatokra. Az európai szabályozás szerint a klinikai vizsgálatok közül az I. fázist és – egy reprezentatív indikációban – a III. fázist kell kivitelezni.

A biohasonló gyógyszerek forgalomba hozatalának engedélyezését az Európai Unióban kötelező jelleggel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) végzi, centralizált eljárás keretében. Amennyiben a törzskönyvező hatóság igazoltnak véli a fejlesztés alatt álló gyógyszer nagymérvű hasonlóságát a referenciaként választott gyógyszerrel, úgy a készítmény hivatalosan is biohasonló minősítést kap, és forgalomba hozatalát engedélyezik. A biohasonló gyógyszer terápiásan ekvivalens az originális készítménnyel, és emiatt a domináns tudományos és szabályozói álláspont a felcserélhetőséget is elismeri. Az automatikus helyettesítés azonban – a bioekvivalencia hiánya miatt – nem lehetséges. Az immunogenitási kockázatok kezelése érdekében, a törzskönyvezést követően olyan farmakovigilancia-rendszereket kell működtetni, amelyek révén rendszeres információk nyerhetők a készítmény terápiás eredményességéről és biztonságosságáról. Ezek részben ún. Engedélyezést Követő Biztonsági Vizsgálatok (*Post-Authorization Safety Studies*, PASS), amelyek voltaképp fázis IV vizsgálatok, részben pedig – mint minden biotechnológiai eredetű készítmény esetében – a biohasonló gyógyszerekre vonatkozóan is kötelező a Kockázatkezelési Terv (*Risk Management Plan*, RMP) összeállítása.

A felvázolt jellegzetességek miatt a biohasonló gyógyszerek fejlesztési költségei nem annyival alacsonyabbak az originális készítményeknél, mint amilyen különbségek a kémiai úton előállított gyógyszerek esetében megfigyelhetők. A fejlesztés komplexitása és a piac korlátozott mérete miatt bizonyos biotechnológiai eredetű gyógyszereket (pl. terápiás hatású enzimeket) nem is feltétlenül éri meg reprodukálni. Összességében a biohasonló gyógyszerek ára hozzávetőleg 20-50%-kal alacsonyabb, mint a referenciaként választott originális gyógyszeré.

## 6. A biohasonló készítménykör vázlatos áttekintése

### *Törzskönyvezett biohasonló készítmények*

Az Európai Unió területén a somatropin (növekedési hormon) hatóanyag-tartalmú Omnitrope volt az első olyan biotechnológiai eredetű készítmény, mely egyszerűsített eljárással, biohasonlóként került a piacra. 2006-ban került engedélyezésre, és a következő évben forgalomba. (Ugyanezt a gyógyszert Ausztráliában már 2004-ben törzskönyvezték. Az FDA szintén 2006-ban engedélyezte a készítményt.)

Az Omnitrope óta még 13 készítményt törzskönyvezték (lásd 3. táblázat). Az így adódó 14 engedélyezett biohasonló termék 7 különböző hatóanyagon alapszik. A termékek közül kettő somatropin-készítmény, 7 fehérvérsejt-képződést előidéző granulocitakolónia-stimuláló faktor (G-CSF: filgrastim) és 5 vörösvérsejt-képződést serkentő erythropoetin (EPO/ESA), melyek komplexek, de hatásosnak bizonyultak a referenciagyógyszerekkel összehasonlítva és megfeleltek az EU szabályainak. Ugyanakkor volt példa biohasonló készítmény visszavonására és (interferon-alfa esetében) a törzskönyvezési kérelem elutasítására is, így biohasonló interferonok 2011 elején Európában még nincsenek forgalomban (Bauer, 2009; Búzás 2009; Schellekens-Moors, 2010; Walsh 2010).

Biohasonló gyógyszer neve (gyártója)	Hatóanyag	Referenciaként használt originális gyógyszer neve (gyártója)	Biohasonló gyógyszer engedélyezésének dátuma
<b>Omnitrope (Sandoz)</b>	Somatropin	Genotropin (Pfizer)	2006. április 12.
<b>Valtropin (Biopartners/Bioton)</b>	Somatropin	Humatropin (Eli Lilly)	2006. április 24.
<b>Binocrit (Sandoz)</b> <b>Epoetin Alpha Hexal (Hexal)</b> <b>Abseamed (Medice)</b>	Epoetin alfa	Eprex/Erypo (Johnson & Johnson)	2007. augusztus 28.
<b>Retacrit (Hospira)</b> <b>Silapo (Stada)</b>	Epoetin zeta	Eprex/Erypo (Johnson & Johnson)	2007. december 18.
<b>Ratiograstim (Ratiopharm)</b> <b>Biograstim (CT Arzneimittel GmbH)</b> <b>Tevagrastim (Teva Generics GmbH)</b> <b>Filgrastim ratiopharm (Ratiopharm)</b>	Filgrastim	Neupogen (Amgen)	2008. szeptember 15.
<b>Filgrastim Hexal (Hexal)</b> <b>Zarzio (Sandoz)</b>	Filgrastim	Neupogen (Amgen)	2009. február 6.
<b>Nivestim (Hospira UK)</b>	Filgrastim	Neupogen (Amgen)	2010. június 8.

3. táblázat: Törzskönyvezett biohasonló készítmények az Európai Unióban (Forrás: EGA, EMA)

A 4. táblázat mutatja be a 2010. júniusig törzskönyvezett biohasonló készítményeket az Egyesült Államokban.

Biohasonló gyógyszer neve (gyártója)	Hatóanyag	Referenciaként használt originális gyógyszer neve (gyártója)	Biohasonló gyógyszer engedélyezésének dátuma
<b>Omnitrope (Sandoz)</b>	Somatropin	Genotropin (Pfizer)	2006
<b>Valtropin (Biopartners/Bioton)</b>	Somatropin	Humatropin (Eli Lilly)	2007

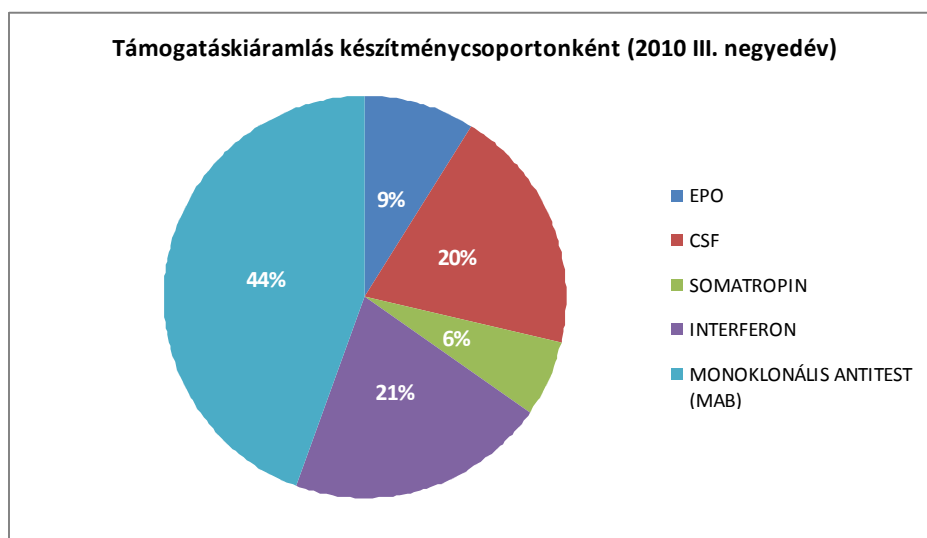
4. táblázat: Törzskönyvezett biohasonló készítmények az Egyesült Államokban (Forrás: Bauer, 2009; Walsh, 2010)

A 2012 és 2016 közötti időszakban várható a legtöbb originális inzulinanalóg, valamint számos monoklonális antitest piaci kizárólagosságvesztése, így ezek biohasonló megfelelőinek megjelenése is várható.

### ***A biotechnológiai eredetű és biohasonló gyógyszerek piaca Magyarországon***

A biohasonló készítmények piaca Magyarországon abszolút értékben igen csekélynek mondható, mint összességében, mind a biotechnológiai eredetű készítmények körén belül. Vannak ugyanakkor arra utaló jelek, hogy lassú ütemben, de megkezdődött a biohasonló készítmények piaci penetrációja, mely folyamat a jövőben akkor tud érdemben gyorsulni, ha ez irányban felerősödnek a szabályozói vagy finanszírozói kezdeményezések.

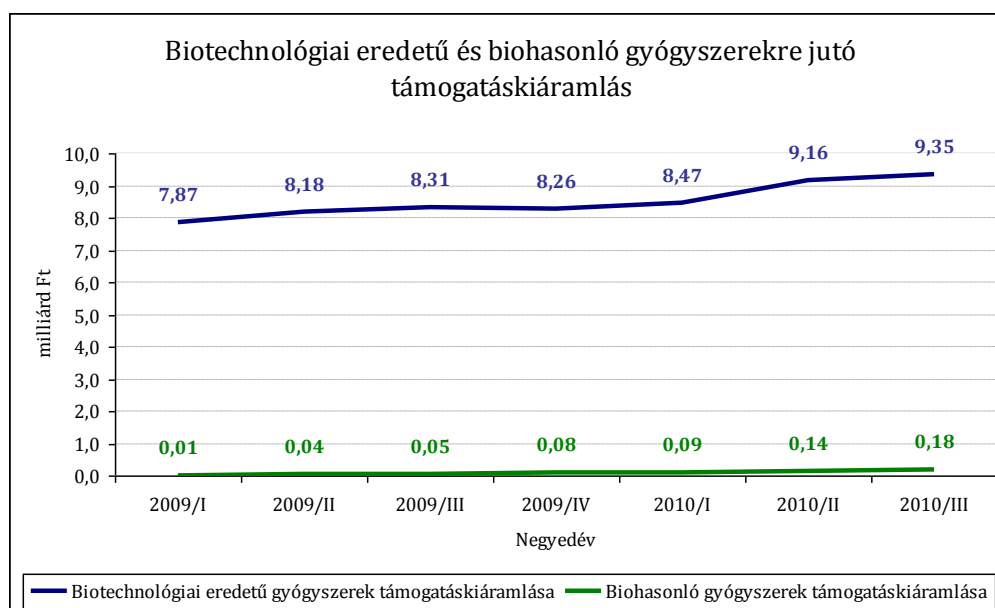
Magyarországon jelenleg kb. harminc *biotechnológiai eredetű* gyógyszerkészítmény van forgalomban. A piac dinamikusan bővül: az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatai szerint 2009. I. negyedévéhez képest 2010. III. negyedévére a biotechnológiai gyógyszerekre jutó támogatási áramlás 19%-al (7,9 milliárd Ft-ról 9,3 milliárd Ft-ra), a terápiás napok száma (DOT) 7%-al, míg a biotechnológiai gyógyszereket igénybe vevő páciensek száma megközelítőleg 19%-al nőtt (5. ábra). A biotechnológiai gyógyszerek között legnagyobb arányban a monoklonális antitestek közé tartozó (elsődlegesen TNF-alfa gátló) gyógyszerek vannak jelen (44%), emellett kiemelkedő a kolóniastimuláló faktor (CSF, 20%) és interferon (21%) készítménycsoportokhoz tartozó gyógyszerek részesedése (4. ábra). A monoklonális antitestekre jutó támogatási áramlás a 2009. I. negyedév és 2010. III. negyedév közötti időszakban negyedévenként átlagosan 8%-al növekedett, míg abszolút növekedést tekintve 59%-al. Növekedést mutat a CSF készítménycsoport: ugyanezen időszak alatt 3%, míg a somatropin készítménycsoport esetében ugyanezen időszakban átlagosan 0,14% nagyságú növekedés mutatható ki negyedévenként. Az erythropoetin (EPO) és az interferon készítménycsoport forgalma átlagosan ugyanezen időszakban rendre 4%-kal illetve 1%-kal csökkent negyedévenként. A teljes támogatási áramlást tekintve tehát hármastagolás tehető meg, van egy kiemelkedő nagyságú készítménycsoport (monoklonális antitestek, különösen TNF-alfa gátlók), két számottevő nagyságú (CSF és interferonok), illetve két kisebb (somatropin és EPO). Növekedni is elsősorban a nagyobb készítménycsoportok tudtak az elmúlt időszakban, így a jelenlegi készítménycsoportok közötti összetétel várhatóan stabil maradhat az elkövetkezendő időszakban.



4. ábra: Támogatási áramlás készítménycsoportonként 2010 III. negyedév (Forrás: OEP)

Magyarországon a jelenleg forgalomban lévő biotechnológiai eredetű gyógyszerek közül öt márkanév *biohasonló* készítmény. A Binocrit (Sandoz) és a Retacrit (Hospira) esetében a referenciagyógyszer az Eprex (Johnson & Johnson), míg Ratiograstim (Ratiopharm), Tevagrastim (Teva Generics GmbH) és Zarzio (Sandoz) esetében a Neupogen (Amgen). 2009. I. negyedévében a Retacrit és a Ratiograstim volt ezek közül forgalomban. A Binocrit, a Tevagrastim és a Zarzio 2010. II. negyedévében került forgalomba. A biohasonlók piaca egyelőre igen kicsi (5. ábra), de – ezzel összefüggésben – a biotechnológiai eredetű gyógyszereket meghaladó mértékben bővül. 2009. I. negyedévéhez képest 2010. III. negyedévére a biohasonló gyógyszerekre jutó támogatáskiáramlás 11-szeresére (15 millió Ft-ról 182 millió Ft-ra), a terápiás napok száma (DOT) 5-szörösére, míg a biotechnológiai gyógyszereket igénybe vevő páciensek száma megközelítőleg 11-szeresére nőtt. 2010. III. negyedévében a biohasonló gyógyszerekre jutó támogatáskiáramlás a biotechnológiai eredetű gyógyszerek kiáramlásának 2%-át adta, 2009. I. negyedévében a támogatáskiáramlás megközelítőleg 0,2%-a jutott csak a biohasonló gyógyszerekre, tehát a növekedés a biotechnológiai gyógyszereken belül is kifejezetten dinamikusnak mondható. Ez azzal függ össze, hogy a biohasonló piacok életciklusuk legkezdetibb fázisában vannak.

Magyarországon az EPO (Retacrit, Binocrit) és a CSF (Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio) készítménycsoporthoz tartozó biohasonló készítmények vannak forgalomban. Az EPO készítménycsoport teljes támogatáskiáramlásának 2010. III. negyedévében a 6%-át tette ki a két biohasonló gyógyszer (Retacrit, Binocrit) támogatáskiáramlása, a CSF készítménycsoport ugyanezen időszaki támogatáskiáramlásának 8%-át adta a három biohasonló gyógyszer (Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio) értékben vett forgalma. 2010. III. negyedévében a Tevagrastim tette ki az összes biohasonló készítményre jutó támogatáskiáramlás 45%-át. A Retacritra (24%) és Ratiograstimra (22%) jut még jelentős támogatáskiáramlás, míg a Zarzióra 6%, Binocritre pedig 4%. Az látható tehát, hogy a Tevagrastim részesedése a forgalomból kiemelkedő nagyságú annak ellenére, hogy csak 2010. II. negyedévében került forgalomba.



5. ábra: Biotechnológiai gyógyszerekre (ezen belül biohasonló készítményekre) jutó támogatáskiáramlás (mrd HUF) (Forrás: OEP)

## 7. A biohasonló készítmények felhasználásának és támogatásának alapelvei

### *Farmakológiai kiindulópont*

A biohasonló készítmények terápiásan egyenértékűek, valamint nagymértékben hasonlóak az originális biotechnológiai gyógyszerekkel, emiatt azokkal felcserélhetők (*interchangeable*) azonban – a bemutatott jellemezhetőségi és immunogenitási szempontok miatt – automatikusan nem helyettesíthetők (*substitutable*). Ez a gyógyszer-támogatási rendszer szempontjából azt eredményezi, hogy olyan támogatáspolitikai eszközöket célszerű alkalmazni, amelyek

- a pácienseket pénzügyi okokból nem kényszerítik automatikus készítményváltásra,
- a készítménycsere, valamint az alkalmazandó készítmény kiválasztásának és a szakmai kontroll gyakorlásának jogát a kezelőorvosnál hagyják.

Ez egyben azt is jelenti, hogy az originális és követő biotechnológiai eredetű készítmények esetében (illetve általánosságban az automatikusan nem helyettesíthető gyógyszereknél) a gyógyszerészeti gondozás szerepe limitált, a gyógyszerész a készítményválasztásba nem kapcsolódik be.

### *Pénzügyi fenntarthatóság*

A gyógyszer-támogatási rendszer hosszabb távú pénzügyi fenntarthatósága azt követeli meg, hogy az originális biotechnológiai gyógyszerekhez képest árelőnyt biztosító biohasonló készítmények használata előtérbe kerüljön. Ez orvosszakmai szempontból semmiféle kockázattal nem bír, tekintettel arra, hogy az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által törzskönyvezett biohasonló gyógyszerek minőségi, hatékonysági és biztonságossági szempontból teljes mértékben összemérhetők az originális készítményekkel, sőt az újabb és korszerűbb gyártástechnológia okán előfordulhat, hogy szennyeződéprofiljuk azoknál kedvezőbb. Mivel a biohasonló készítményeket nagy, nemzetközi gyógyszergyártók állítják elő főként európai termelőüzemekben, az ellátásbiztonsági szempontok is teljesülnek.

Az tehát, hogy a kezelőorvos originális vagy biohasonló készítményt választ, a páciens számára egyformán azonos minőségű, hatékonyságú és biztonságosságú terápiát tesz lehetővé. A biohasonló készítmények használata ennek tükrében azáltal ösztönözhető, ha

- az újonnan inicializált terápiákat a kezelőorvosok lehetőség szerint biohasonló gyógyszerekkel kezdik meg,
- amennyiben klinikai okból készítménycsere válik indokolttá, úgy a terápiát lehetőség szerint biohasonló készítménnyel folytatják.

### ***Megfizethetőség***

A biotechnológiai eredetű készítmények magas árszintjéből – több tízezer, sőt százezer forintos havi terápiaköltségéből – adódóan azok a támogatáspolitikai eszközök igen kockázatosak lehetnek, amelyek a betegek pénzügyi terheit növelik. Ez kimondottan óvatosságra int a támogatásszabályozás azon eszközeinek alkalmazásánál, melyek révén a finanszírozó a támogatási mértékek differenciálásával kívánja a keresletet befolyásolni. Szakmailag és társadalmilag aligha elképzelhető például, hogy a biohasonló gyógyszerekhez a finanszírozó 100%-os támogatást nyújtson, a drágább originátor készítményekhez viszont csak 90%-ot, hiszen a „csupán” 10%-nyi térítési díj is megfizethetetlen lenne a páciensek nagy része számára, s elzárná őket a kezelőorvos által szakmai szempontok mentén számukra választott terápiától.

Ugyanez a probléma az árszabályozás olyan eszközeivel, mint a referenciaárak, abban az esetben, ha a referenciaár megképzését a gyártók nem követik le árcsökkenéssel. Noha ez első benyomásra üzletileg logikátlanok tűnnek, a nemzetközi árképzési stratégiák és elvárások miatt kisebb nemzetközi piacokon könnyen előfordulhat (az érintett készítmények kivonását is eredményezve), emellett azt is látni kell, hogy egy rosszul – fiskális vagy bürokratikus szemléletben – megkonstruált „fixesítési” eljárás logikája önmagában is komoly szakmai és piaci károkat okozhat (pl. vaklicit vagy egyéb tender-jellegű megoldások alkalmazása a biotechnológiai eredetű gyógyszerekre). Ilyen esetekben az originális gyógyszer (pontosabban: a megképzett referenciaárnál magasabb árú gyógyszerek) „összefixesítése” a referenciakészítménnyel (valószínűsíthetően, de nem biztosan: biohasonló gyógyszerekkel) a betegek számára több tízezer forintos többlettérítési díjakat eredményezne, ami akkor sem méltányos, ha kezelőorvosuk szakmai elven más készítményt tudnak választani számukra. A több tízezer forint többletköltség egy átmeneti – egy-két hónapos – időszakra sem megengedhető, mert a páciens elvesztésével, a terápiahűség sérülésével, a korábban elért klinikai eredmények károsodásával fenyeget.

### ***Költség-haszon elv***

A biohasonló készítmények által biztosított azonnali árelőny az originális gyógyszer piaci kizárólagosságvesztését követően jelentős (20-30%) és – az abszolút értékben igen magas terápiaköltségek okán – összértékben is számottevő lehet. A biohasonló készítmények előállításával és logisztikájával kapcsolatos költségek azonban nem annyival alacsonyabbak az originátor gyógyszeréhez képest, mint amekkora különbségek a hagyományos kémiai szintézis útján előállított vegyületek esetében megfigyelhetők. Emiatt nem feltétlenül éri meg azon az árszabályozási technikák alkalmazása, amelyek ciklikusan és jelentős adminisztratív költségekkel kísérlik meg a már kialakult biohasonló árszint további letörését. Ilyenek például a tenderek, vagy akár a negyedéves vagy féléves gyakoriságú referenciaárak eljárási módjai („fixesítés”). A fajlagosan magasabb termelési költségek miatt ezek révén sem lesz lehetséges az originális ár 10-40%-ára levinni a piaci árszintet: idővel az árerózió meg fog torpanni, miközben a termelési folyamatok átállításához, a nagykereskedői és gyógyszerügyi készletek menedzsmentjéhez, valamint a gyógyszerügyi finanszírozó általi karbantartásához kapcsolódó költségek egyre magasabbak lesznek.

### ***Fokozatosság***

A biohasonló készítmények támogatási rendszerének kialakításakor a fokozatosság (voltaképpen: „finanszírozó által gyakorolt mértékletesség”) elvét kell szem előtt tartani. A tapasztalat azt mutatja, hogy a radikális beavatkozások – így a biohasonló gyógyszerek használatának kötelezővé tétele, vagy technokratikus eszközökkel történő kikényszerítése – a kezelőorvosok erős ellenállásába ütközhetnek. Tudomásul kell venni, hogy a biohasonló készítményekre nemcsak Magyarországon, hanem a világ számos országában is átvetülnek a generikumokkal kapcsolatban létező tévhitek, szkeptikus attitűdök. Ezek a múltból fakadnak, az évtizedek alatt azonban mélyen gyökeret vertek, és az originális gyógyszergyártók marketingüzenetei akarva-akaratlanul nagymértékben hozzájárultak ahhoz, hogy világszerte döcögős a biohasonló gyógyszerekről folytatott, tudományos bizonyítékokra alapuló, objektív véleménycsere. A tévhitek gyakran megszokásokon, avagy a felcserélhetőség és a helyettesíthetőség fogalmi összekavarodásán is alapulnak, lebontásuk azonban a kezelőorvosok edukációját igényli, s ez időt vesz igénybe. Ennélfogva borítékolható a kudarc mindennemű olyan támogatáspolitikai elképzelés esetében, ami a szakorvosi attitűdöket nem veszi figyelembe, azaz „fejjelel meg a falnak”.



## 8. A kapcsolódó támogatáspolitikai eszközök és alkalmazhatóságuk

Az alábbiakban áttekintjük mindazokat a főbb támogatáspolitikai eszközöket, amelyek a biohasonló gyógyszerkészítmények kapcsán elméletileg szóba jönnek, avagy a világban használatosak. Az alább bemutatott eszközök közül nem mindegyik teljesíti a 7. pontban vázolt alapelveket, ami azt is mutatja, hogy a gyakorlatban működő gyógyszer-támogatási rendszerek a pénzügyi szempontokat erőteljesebben súlyozhatják, mint a farmakológiai megfontolásokat.

### ***Biohasonló befogadási küszöb***

A biohasonló készítmények a nemzetközi tapasztalatok szerint piacra lépésükkor átlagosan 20-30%-os árelőnyt biztosítanak az originális biotechnológiai készítményekhez képest. A biohasonló verseny révén kialakult árszint végeredményben 35-50%-kal alacsonyabb a monopolpiaci árszinthez képest, azaz nem figyelhetők meg olyan mértékű (akár 70-90%-os) árszintcsökkenések, mint a nagy tömegben, hagyományos kémiai szintézissel előállított (*bulk / commodity*) generikumok nemzetközi piacain. Ez azt támasztja alá, hogy a biohasonló készítmények esetében is érvényesíteni lehet (és kell) azt a generikumokra általánosan érvényes megfontolást, miszerint a támogatásba történő bekerülésükhöz kötelező árelőnyt kell biztosítaniuk, ám az elvárt árelőny mértéke szükségszerűen kisebb lehet, mint a kémiai eredetű generikumok esetén.

Magyarországon a kötelező árelőnyre a „30-10-10” szabály ad példát, amelyet az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) „spontán” kezdett alkalmazni a biohasonló készítményekre, s ezt követően került jogszabályba. Jelenleg az első biohasonló készítmény az originátor termék napi terápiás költségénél (NTK) legalább 30%-kal alacsonyabb NTK-n, a követő két biohasonló termék pedig a megelőző termék NTK-jánál legalább 10%-kal alacsonyabb NTK-n kerülhet támogatásba. Az ezt követő termékek NTK-ja nem lehet magasabb az így kialakult NTK-nál („NTK-szabály”). Megjegyezzük, hogy a biohasonló gyógyszerek által nyújtandó árelőny 2011 júliusában sem változott, amikor a kémiai eredetű generikumokra vonatkozó szabályozás restriktívabbá vált („40-20-10-5-5-5” szabály).

### ***Hatóanyag-alapú referenciaárazás***

A hatóanyag-alapú referenciaárazás („fixesítés”) lényege, hogy a finanszírozó a versengő hatóanyagpiacokon – azokon tehát, ahol az originális készítmény piaci kizárólagossága már lejárt – az azonos hatóanyagú és bioegyenértékű gyógyszerek támogatási összegét a bizonyos feltételeknek megfelelő legalacsonyabb napi terápiás költségű termék, az ún. referenciakészítmény napi terápiás költsége alapján határozza meg. Ilyen feltétel lehet, hogy a gyógyszer elérjen egy minimális forgalmi részesedést vagy legalább valamennyi ideje forgalomban legyen.

A hatóanyag-alapú referenciaárazás használata során, ha a kezelőorvos a referenciakészítménynél magasabb napi terápiás költségű, bioegyenértékű gyógyszert választ, az ebből adódó árkülönbséget (többlettérítési díj) a betegnek kell kifizetnie, avagy a gyógyszertárban a gyógyszerész az orvos által felírt gyógyszert egy kedvezőbb árú készítménnyel helyettesíti. A referenciaárazáshoz gyakran – így például a magyarországi

rendszerben is – delistázás kapcsolódik, azaz a referenciakészítmény árszintjét jelentős mértékben meghaladó gyógyszereket a finanszírozó kizárja a támogatásból.

A hatóanyag-alapú referenciaárzás – a klinikai farmakológiai és orvosszakmai szempontokat is figyelembe véve – szigorú értelemben nem alkalmazható a biohasonló gyógyszerekre: egyfelől feltételezi a bioekvivalenciát és ebből fakadóan az automatikus helyettesíthetőséget, ami a biotechnológiai eredetű készítmények esetén nem áll fenn. Másfelől az orvos által rendelt „drágább” (referencia napi terápiás költséget meghaladó napi terápiás költségű) készítményhez (avagy a korábban megkezdett kezelés okán ezekre szoruló) betegekre olyan többlettérítési díjat ró, amelyet azok nagy valószínűséggel nem tudnak kifizetni. Akkor tehát, ha a finanszírozó a biohasonló gyógyszerek esetében mégis hatóanyag-alapú referenciaárzást alkalmaz, azzal azt fejezi ki, hogy a biohasonló gyógyszereket a farmakológiai és klinikai megfontolások dacára biológiailag egyenértékűnek és helyettesíthetőnek tekinti, a betegről pedig elvárja, hogy legkésőbb a gyógyszertárban döntsön: vagy áttér az alacsonyabb árú gyógyszerekre, vagy kifizeti a többlettérítési díjat.

Hatóanyag-alapú referenciaárzásra a biotechnológiai eredetű hatóanyagok körében Ausztráliában találunk példát: a biohasonló készítmények itt arra az „F2” gyógyszerlistára kerülnek, amely a helyettesíthető készítményeket tartalmazza. Az ausztrál rendszer objektív értékelésénél azonban szem előtt kell tartani, hogy az nem tesz különbséget hatóanyag-alapú és terápiás elvű referenciaárzás között, hanem a referenciacsoportokat tételese szakmai elbírálás alapján képzik meg.

### ***Hatóanyagtender***

A hatóanyagtender lényege, hogy a finanszírozó meghatározott rendszerességgel tendert ír ki valamely hatóanyagra vonatkozóan. A tendert követő időszakban kizárólag az adott tenderen kiválasztott szállítók készítményei rendelhetők a betegek számára. A hatóanyagtenderek a kémiai szintézissel előállított hatóanyagok esetében Hollandiában és Új-Zélandon elterjedtek, Európában ezen kívül Belgiumban találunk precedenst alkalmazásukra. Biotechnológiai eredetű készítmények esetében hatóanyagtenderről nincsen tudomásunk.

A hatóanyagtender súlyos elméleti problémája, hogy készítményváltásra kényszeríti a betegeket abban az esetben, ha az általuk használt gyógyszer a következő tenderen nem kerül kiválasztásra. E tekintetben ez a támogatáspolitikai eszköz a hatóanyag-alapú referenciaárzásnál is szigorúbb: a tenderen „vesztes” gyógyszerek sehogyan nem érhetők el a betegek számára, még többlettérítési díj ellenében sem. Ez a merevség elvben úgy csökkenthető, ha a finanszírozó kellő számú készítményt választ ki nyertesként: ekkor viszont nagy valószínűséggel a tender révén elérhető forrásfelszabadítás lesz lényegesen alacsonyabb. Akárhogy is nézzük azonban, a hatóanyagtenderek restriktív jellege gyakorlatilag kizárja használatukat a biotechnológiai eredetű gyógyszerek körében.

### ***Kötelező gyógyszertári helyettesítés***

A kötelező gyógyszertári helyettesítést alkalmazó országokban a gyógyszer kiszolgáltatását végző gyógyszertári szakember köteles az orvos által rendelt készítmény automatikus helyettesítésére abban az esetben, ha elérhető annál alacsonyabb árú termék, kivéve, ha a beteg ragaszkodik a drágább gyógyszerhez, és kifizeti a többlettérítési díjat. A kötelező gyógyszertári helyettesítés ki tudja váltani a hatóanyag-alapú referenciaárzást, mint arra Svédországban találunk példát a 2002 óta eltelt időszakban. Emellett a kötelező helyettesítést

előíró jogszabályok vannak érvényben – vagy előkészítés alatt – Lengyelországban és Franciaországban.

A kötelező gyógyszerértékelési helyettesítésnek is súlyos problémája, hogy a betegeket terápiás indoktól függetlenül készítményváltásra kényszeríti. Vele kapcsolatban ugyanazok a kritikai észrevételek fogalmazhatók meg, mint a hatóanyag-alapú referenciaárzásra vonatkozóan. A helyettesítés egyébként sem biztos, hogy hozzájárulna a biohasonló gyógyszerek részesedésének növeléséhez. A betegek biotechnológiai készítményekkel való ellátásának nagy része ugyanis klinikák és kórházak orvosainak felügyelete alá tartozik, így az automatikus helyettesíthetőség esetén nem kerülne át a döntés a gyógyszerészhez minden esetben, az orvosok pedig önmaguktól nem biztos, hogy a biohasonló gyógyszerek mellett döntenek. Következésképpen a kötelező helyettesítés előírása nem feltétlen célravezető eljárás a biohasonló készítmények piaci részesedésének növelésére és ezáltal a finanszírozói költségek csökkentésére (Chu, 2009).

### ***Terápiás elvű referenciaárzás***

A terápiás elvű referenciaárzás logikáját tekintve hasonlít a hatóanyag-alapú referenciaárzásra, azonban ebben a támogatási logikában a finanszírozó az originátor biotechnológiai eredetű készítményt, valamint a biohasonló gyógyszereket úgy kezeli, mint egymás terápiásan egyenértékű analógjait. Az azonos terápiás elvű referenciaárzásba sorolt gyógyszerek napi terápiás költsége, valamint csoporton belüli forgalmi részesedése alapján a finanszírozó egy számára elfogadható referenciaárát (általában: súlyozott átlagárát) határoz meg, és ez alapján állapítja meg a csoportba sorolt gyógyszerek támogatási összegét.

A terápiás elvű referenciaárzás jellemzője a hatóanyag-alapú referenciaárzáshoz képest, hogy a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott referenciaár-számítási módszerek mellett kevésbé restriktív referenciaárát eredményez, s így a drágább készítményeket választó páciensek alacsonyabb többlettérítési díjakkal szembesülnek. A terápiás elvű referenciaárzáshoz szintén kapcsolódhat delistázási küszöb, ez azonban nem szükségszerű. A megoldás szakmailag elfogadható működésének további alapfeltétele, hogy a terápiás elvű referenciaárzást a klinikai farmakológiai szempontok figyelembe vételével egy erre hivatott testület képezze meg (ide értve a készítmények besorolását is az egyes csoportokba), nem pedig a finanszírozó (fiskális szempontok alapján), avagy valamilyen jogszabály (általános bürokratikus normák felállításával).

A biotechnológiai eredetű készítménykörben terápiás elvű referenciaárzást Németországban alkalmaznak az erythropoetinek esetében (*Festbetragsstufe II*), delistázás nélkül. A német rendszer működése eredményesnek tekinthető abból a szempontból, hogy a referenciaárzásba sorolt gyógyszerek árszintje a referenciaár körül alakul ki, így a betegek nem kényszerülnek súlyos többlettérítési díjak kifizetésére. Ennek eléréséhez azonban a német gyógyszerpiac struktúrájára is szükség volt: egyfelől az egészségbiztosítók a referenciaárkészítmény-státuszhoz szerződéses kedvezményeket kapcsolhatnak, másfelől a versengő hatóanyagpiacok – a magyar rendszerrel ellentétben – valóban versengők.

Az alacsony volumenű, és érdemi piaci ösztönzők nélküli működő magyar gyógyszerpiacon ezzel szemben a terápiás elvű referenciaárzás alkalmazása kockázatos lehet; korántsem volna biztos ugyanis, hogy a referenciaár szintjére történő árcsökkenés bekövetkezne. Ekkor – mivel az érintett készítmények Eü.100%-os támogatási kategóriába tartoznak (kötelező dobozdíj mellett), és napi terápiás költségük 3.000-10.000 forint közötti – a referenciaárkészítménynél

magasabb árú termékek után a páciensek által fizetendő többlettérítési díjak megfizethetetlenül magasak lennének, és effektíve elzárnák ezeket a készítményeket előlük. Ez azt jelenti, hogy a magyarországi piaci struktúrában a terápiás elvű referenciaárzás végeredményben és nem-szándékoltan olyan eredményre vezethet, mint a hatóanyag-alapú referenciaárzás, azaz szakmailag indokolatlan készítményváltásokra kényszerítheti a már terápián lévő pácienseket, fiskális okokból. További súlyos kockázat, hogy a jelenlegi magyarországi támogatási rendszerben a terápiás fixcsoportok megképzése a finanszírozó (OEP) önkényes döntésén alapul, nem transzparens, és jogorvoslatra sem ad lehetőséget, így semmi garancia nincs arra, hogy a finanszírozó a csoportokat a szakmai szempontokat követve, helyesen képzi meg. E kockázat azért sem lebecsülendő, mert az utóbbi időszakban erőteljes finanszírozói törekvések mutatkoznak a korábban – épp a szakmai bizonytalanságok okán – „mértékletesen” alkalmazott terápiás elvű referenciaárzás előtérbe helyezésére.

### ***Kötelező helyettesítés újonnan terápiára állított betegek esetében***

Ez a megoldás a kötelező gyógyszerári helyettesítést jelenti egy lényeges módosítással: arra csak az adott hatóanyag első alkalommal történő patikai kiváltásakor kerül sor. Svédországban merült fel bevezetése a biotechnológiai eredetű készítmények esetében. Ebben az alternatívában a kötelező készítményváltás problémája nem merül fel, azonban az újonnan terápiára állított páciensek esetében a kezelés csak a mindenkori legalacsonyabb árú gyógyszerrel történhet meg, hiszen a kötelező helyettesítés során a beteg számára rendelt gyógyszert a patikában automatikusan erre cserélik ki.

A rendszer működtetésének két lényeges előfeltétele van: egyfelől az intézményi ellátásnak, valamint a járóbeteg-ellátásnak összehangoltan kell működnie, azaz nem történhet meg, hogy a kezelőcentrumban a beteget „beállítják” egy készítménnyel, azonban az első alkalommal történő gyógyszerári helyettesítés során egy másik gyógyszert kap kézhez. (Ez egyben azt is jelenti, hogy alapesetben a kórházi kezeléseket is azokkal a gyógyszerekkel kell kezdeni, amelyekre a járóbeteg-ellátásban a helyettesítés történik.) Másfelől szükséges az is, hogy a gyógyszerár valós időben tudja ellenőrizni azt, hogy a beteg első alkalommal jött-e a számára rendelt hatóanyagot kiváltani.

### ***„Biotechnológiai licit”***

A 2009 tavaszán Magyarországon megfogalmazott elképzelés a készítménytenderek olyan változata volt, amely a már terápián lévő betegeket nem akarta készítményváltásra kényszeríteni. Lényege, hogy az egészségbiztosító éves gyakoriságú liciten választaná ki a következő egyéves időszakban preferált készítményeket. Az adott időszakban az újonnan terápiára kerülő betegek számára kizárólag a tenderen nyertes (preferált) készítmények rendelhetők, míg a már megkezdett terápián lévő betegek a számukra aktuálisan rendelt készítménnyel is folytathatják a terápiát. E kompromisszumos megoldás a nemzetközi szakmai fórumokon többnyire pozitív fogadtatásra talált, ezzel együtt a magyarországi gyakorlatban vélhetően nem hozta volna a tőle várt eredményeket: egyfelől az azonos indikációban kezelt betegpopuláció idővel felaprózódhat a különböző készítmények között, ami a gyógyszerellátási rendszerben nagy tranzakciós költségeket okozna, ráadásul a „piacfelaprózódás” a gyártókat sem ösztönözné lényegi mértékű árcsökkenésre. Másfelől a rendszeres licit eredményeinek hatályba léptetése a gyártástechnológiai és logisztikai sajátosságok miatt finanszírozói szemszögből hosszú (6-9 hónapos) késleltetéssel volna elképzelhető. Harmadrészt a biotechnológiai licit nem alkalmas az intézményi és a járóbeteg-ellátás összehangolására a kétfelé hasadt magyar rendszerben, így a kórházban valamely –

jelentős rabattal megvásárolt vagy adományban kapott – gyógyszerrel történő beállítást könnyen kényszerű terápiaváltás követhetné.

### ***Csoportos támogatásvolumen-szerződések***

A csoportos támogatásvolumen-szerződések – amelyekben több gyártó több termékére vonatkozóan a finanszírozóval kötött szerződés közös támogatásvolument határoz meg – nem jelentenek fenntartható támogatási megoldást. Ennek egyik oka, hogy rövid távú szemléletben (2-3 éves időtávon) próbálják meg kezelni egy dinamikusan növekvő piac középtávon állandósuló finanszírozási problémáit, azaz nem tekinthetők rendszerszemléletű megoldásnak. (Ez annak ellenére igaz, hogy rövidtávon – feltéve, hogy a finanszírozónak a tárgyalások során számára kedvező feltételeket sikerül elérnie – a támogatásvolumen-szerződésekkel a támogatáskiáramlás minden más eszköznél erősebben kontrollálható. A középtávon képződő feszültségek, így pl. az aránytalan visszafizetés ezt a megoldást belülről szétfeszítik.) A másik ok, hogy a csoportos támogatásvolumen-szerződések egyes indikációkban eltérő hatékonyságú, eltérő adagolási sémájú (pl. testtömeg-függő vagy testtömeg-független adagolású) készítményeket kényszerítenek azonos „ketrecbe”. A „ketrec-logika” hátránya a finanszírozó számára, hogy az így megképzett támogatásvolumen (voltaképp: fix támogatási keret) hatékony elköltését semmi nem szavatolja, azaz nincs garancia arra, hogy az elköltött források révén maximális egészségnyereség vásárolható.

### ***Elvárt felírási arányok***

Az elvárt felírási arányok rendszere Németországra jellemző sajátosság, ahol az egészségbiztosítók (*Krankenkassen*), valamint a regionális társadalombiztosítási orvosi szövetségek (*Kassenärztliche Vereinigungen*, KV) szerződéses megállapodásokat kötnek. Lényegük, hogy az orvosi szövetségek a helyi és egyéb elven szervezett egészségbiztosítókkal megállapodnak a preferált (alacsony ársávba tartozó) biotechnológiai eredetű készítmények kívánatos minimális felírási arányában. Az így megállapított kvóták nagysága 25% és 40% között alakul a teljes támogatáskiáramlás arányában. Jelenleg (2011-ben) 8 orvosi szövetség határozott meg explicit kvótákat. Az orvosi szövetségek és az egészségbiztosítók közös orvostájékoztató és szemléletformáló tanácsadási tevékenységet végeznek, amelynek célja a szakorvosokat arra ösztönözni, hogy biohasonló készítményeket használjanak. A tapasztalatok szerint a rendszer működésének sarokköve ez a tanácsadási-szemléletalakítási tevékenység, amelybe képzési programok révén a biotechnológiai gyógyszereket gyártó cégek is bekapcsolódhatnak. A németországi rendszer a magyar viszonyokra automatikusan nem adaptálható, mert fejlettebb és kiegyensúlyozottabb érdekvizonyokat vesz alapul, amelyben a finanszírozó és az orvosi szövetségek együttműködése standardnak tekinthető, és a speciális ismeretekkel rendelkező gyógyszergyártók részvétele a továbbképzési tevékenységen legitimnek mondható.

**A biohasonló gyógyszerek jelenlegi magyarországi támogatási rendszere**

A biohasonló gyógyszerek jelenlegi magyarországi támogatási rendszere több szempontból sem megfelelő. Egyfelől a biohasonló készítmények befogadása egyszerűsített eljárás helyett ún. normál eljárásban történik, amit szakmai szempontok nem indokolnak. A kritikai technológiaértékelést is tartalmazó normál eljárás megakadályozza a biohasonló gyógyszerek gyors piacra jutását, nehezíti az általuk elérhető forrásfelszabadítási potenciál kiaknázását, valamint a gyártókra felesleges többletterhet ró.

A hagyományos kémiai szintézissel előállított generikumokra kialakított – időközben, 2011 júliusában szigorított – „30-10-10” szabályt az egészségbiztosító jogszabályban nevesített alap nélkül kezdte el alkalmazni a biohasonló készítmények esetében is, s a rendelkezés csak 2011. január 1-jével került be a vonatkozó miniszteri rendeletbe. A „30-10-10” szabály ugyanakkor a biohasonló gyógyszerekre a jövőben nehezen lesz univerzálisan alkalmazható: a közeljövőben piaci kizárólagosságukat veszítő monoklonális antitestek esetében a biohasonló gyógyszerek árszintje – a kutatás-fejlesztés komplexitásából adódóan – legfeljebb 20-30%-kal lesz alacsonyabb az originátor árszintjénél, így a „30-10-10” szabály mechanikus érvényesítése azt eredményezheti, hogy a biohasonló gyógyszerek nem lépnek piacra Magyarországon, és az általuk elvben elérhető forrásfelszabadítási potenciál kiaknázatlan marad. A valós kutatás-fejlesztési ráfordításokat és az indokolt árszinteket jobban tükrözné, ha a biohasonló gyógyszerekre egy „20-5-5” szabály vonatkozna. Az „NTK-szabály”, ti. hogy a negyedik és követő biohasonló gyógyszerek a legalacsonyabb árú készítmény napi terápiás költségén kerülhetnek támogatásba, ésszerű és fenntartható szabályozási elem.

A mai magyarországi támogatási rendszerben jelentős problémát okoz a fekvőbeteg-ellátás és a járóbeteg-szakellátás különválása mind a finanszírozásban („kassa-szemlélet”), mind az ellátóintézmények gazdálkodási logikájában. Hiába kínálnak a biohasonló gyógyszerek költséghatékony alternatívát a receptre történő gyógyszerfelírás rendszerében, ha a kezelőcentrumokban a betegeket előzőleg az originális gyógyszerre állították be. Ekkor a kezelőorvosok a járóbeteg-ellátásban is ragaszkodni fognak – joggal – az originális gyógyszer rendeléséhez. A kezelőcentrumoknak a biohasonló gyógyszerek ráadásul semmiféle költségelőnyt nem jelentenek, mivel az originális készítményeket gyártók jelentős engedménnyel vagy névleges áron biztosítják a későbbi vényköteles forgalom reményében („1 forintos értékesítések”).

Végezetül hátrányosan érinti a biohasonló készítményeket a csoportos támogatásvolumen-szerződések (EPO/ESA) jelenlegi konstrukciója is. A több készítményre együttesen meghatározott határérték alacsony, így a támogatáskiáramlás közel fele a határérték fölé esik. A határértéket meghaladó részt a készítmények gyártói a teljes elért forgalom arányában, teljes mértékben visszafizetik az OEP-nek. Hiába alacsonyabb a biohasonló gyógyszerek árszintje, s így részesedésük az össz-visszafizetésből, a fedezet rajtuk szerényebb, azaz a nagy- és kiskereskedelmi áréréket is tartalmazó visszafizetés – az originális gyógyszerekkel ellentétben – veszteségközeli állapotot eredményez az érintett biohasonló gyártók számára. Ez nem kedvez a biohasonló gyógyszerek piaci penetrációjának, sőt kifejezetten gátolja azt.

## 9. Alternatívák a biohasonló készítmények fenntartható támogatási rendszerére

### *Bevezetés: három szabályozási alternatíva*

Az alábbiakban arra teszünk kísérletet, hogy felvázoljunk három lehetséges alternatívát a biohasonló készítmények hosszabb távon is alkalmazható, fenntartható támogatási rendszerére. Biohasonlónak kizárólag azokat a gyógyszereket tekintjük, amelyeket az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) centrális törzskönyvezési eljárással biohasonló (*biosimilar*) gyógyszerként törzskönyvezett. Feltételezzük, hogy biotechnológiai eredetű hatóanyagot tartalmazó egyéb követő gyógyszerek („biomásolatok”) Magyarországon nem kerülhetnek forgalomba, és ez a jövőben sem lesz másként.

A három alternatíva: egyfelől a *referenciaárzás* ún. biológiai fixcsoportokra alapulóan; másfelől a *szerezésen alapuló gyártói visszafizetések* (magyar terminológiával: támogatásvolumen-szerződések) „pseUDO-referenciaárzásra” alapuló rendszere; harmadrészt a *költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok* rendszere. A három alternatíva más-más megfontolásokat követ, amelyeket a 8. fejezetben foglalt szempontok is tükröznek:

- A referenciaárzás mögött meghúzódó finanszírozói alapvetés, hogy a biohasonló gyógyszerek egymással és originális megfelelőikkel legalábbis terápiásan egyenértékűnek tekinthetők. A referenciaárzás alkalmazásával a finanszírozó a gyártó általi árcsökkentésre „játszik”, de annak be nem következése esetén is csökkenti a támogatási összeget, azaz a referenciakészítménynél drágább készítmények alkalmazásából fakadó többletterhet a pácienssel fizeteti meg. Amennyiben a páciens erre hajlandó, úgy nem következik be pénzügyi okból helyettesítés, a támogatáskiáramlás csökken, miközben a gyártó bevételi szintje változatlan marad. A listaár-csökkentés elmaradásából fakadó pénzügyi terheket tehát a betegek fizetik meg. Amennyiben erre a betegek nem hajlandók, úgy árcsökkentés hiányában más készítményekre kell átállniuk, annak minden orvosszakmai és farmakológiai következményével együtt. Ekkor a támogatáskiáramlás szintén csökken, ám ezzel párhuzamosan csökken a magasabb árú készítmények gyártóinak forgalma is.
- A pseUDO-referenciaárzásra alapuló gyártói visszafizetések rendszerében adott gyógyszercsoportban a referenciaár meghatározását nem követi a támogatási összegek csökkentése, így a listaár-csökkentések elmaradása esetén a betegterhek nem nőnek automatikusan. A páciensekre továbbra is a 100%-os támogatású gyógyszerek után fizetendő dobozdíj hárul (amely kismértékben ugyan növelhető a beteg-együttműködésre és a gyógyszer-hozzáférésre gyakorolt kedvezőtlen hatás nélkül, nagymértékben azonban bizonyosan nem), a referenciaár és a listaár különbségét pedig a gyártók fizetik vissza a finanszírozóval kötött szerződéses megállapodás alapján. A listaár-csökkentés elmaradásából fakadó többletterheket tehát a gyártók fizetik meg, a listaárak változatlansága mellett. Utóbbi igen lényeges, mivel a listaárak így a vállalatközpontok által elfogadott nemzetközi ársávon belül maradhatnak, így mérséklődik a gyógyszer kivonásának kockázata.
- A költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok rendszerében a referenciaár meghatározása kizárólag arra a célra szolgál, hogy adott gyógyszercsoporton belül megkülönböztesse egymástól a finanszírozó által preferált, illetve diszpreferált

készítményeket. A kezelőorvosoknak az érintett készítménykörökben teljes gyógyszerrendelésükön belül, előre meghatározott arányban, preferált minősítést szerzett gyógyszereket kell rendelniük az újonnan terápiába vont betegeknek. Amennyiben a finanszírozó és a szakmai szervezetek által közösen meghatározott, kívánatos felírási arányokat teljesítik, úgy a finanszírozó prémiumot fizet számukra, amennyiben azonban a kívánatos felírási arányoktól tendenciózusan elmaradnak, úgy pénzügyi visszafizetést kell teljesíteniük a finanszírozó számára. Azaz ebben a modellben a kezelőorvos is anyagilag érdekeltté válik a költséghatékony terápiák kiválasztásában; más oldalról tekintve a magas árú készítmények nagymértékű használatából fakadó többletterheket saját maga fizeti meg.

A három alternatíva egyidejűleg nem bevezethető: a referenciaárzás és a gyártói visszafizetések egymást kizárják. A kívánatos felírási arányok rendszere ezzel szemben mindkét előbbi támogatáspolitikai eszközt kiegészítheti annak érdekében, hogy a kezelőorvosok készítményválasztására indirekt befolyást lehessen gyakorolni. Nagyon fontos ugyanis azt szem előtt tartani, hogy a kezelőorvos érdekeltségét közvetlenül sem a referenciaárzás, sem a gyártói visszafizetések nem teremtik meg. Mindez azt jelenti, hogy az itt felvázolt három támogatáspolitikai megoldásból egyidejűleg, egy rendszer keretében legfeljebb kettő implementálható. Fontos látni azt is, hogy a biotechnológiai készítmények világosan definiált csoportokba történő besorolása, s ezen csoportokban a referenciaár megképzése mindhárom alternatívának eleme.

### ***Mindhárom alternatíva esetén alkalmazható szabályozási elem: kötelező árelőny***

Bármely alternatíva is kerül megvalósításra, az árszabályozás eszközeként a biohasonló készítmények esetében is célszerűnek tűnik a kötelező árelőny jogszabályi rögzítése, és a biohasonló küszöb alkalmazása. A biohasonló gyógyszereknek a kémiai generikumokhoz képest vett jóval magasabb piacra viteli költsége – valamint a piacra lépéshez minimálisan szükséges ösztönzők biztosítása végett – azonban a hagyományos kémiai szintézissel előállított generikumokra vonatkozó „30-10-10” (2011 júliusától: „40-20-10-5-5-5”) szabály a biohasonló gyógyszerek esetében nem realiztikus. A jövőben befogadandó biohasonló gyógyszerek esetében tehát egy módosított „20-5-5” szabály, valamint „az NTK-szabály” következetes érvényesítését javasoljuk. Eszerint

- az első biohasonló készítmény csak abban az esetben kerülhet támogatásba, ha napi terápiás költsége legalább 20%-kal alacsonyabb az originális biotechnológiai eredetű készítménynél („20% kötelező árelőny”),
- a második biohasonló gyógyszer csak akkor kerülhet támogatásba, ha az első biohasonló gyógyszerhez képest legalább 5% további árelőnyt biztosít,
- a harmadik biohasonló gyógyszernek további legalább 5%-os árelőnyt kell biztosítania a második gyógyszerhez képest,
- a negyedik és ezt követő biohasonló gyógyszer a mindenkori legalacsonyabb napi terápiás költségű készítmény napi terápiás költségén kerülhet támogatásba.

Az EMA által biohasonlónak minősített gyógyszerek – a befogadás megkönnyítése érdekében – gyorsított eljárásban kerülhetnek támogatásba. Nem kerül sor a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség-és Szervezetfejlesztési Intézet (GYEMSZI) Technológiaértékelő Főosztálya (TÉI) általi kritikai gyógyszerértékelésre, hanem finanszírozóként az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) saját hatáskörben dönt.



E szabályrendszer alkalmazásával lehetővé válik a biohasonló gyógyszerek által kínált árelőnyök kiaknázása. A biohasonló befogadási küszöb – a generikus befogadási küszöbhez hasonlóan – azon piaci kudarc kiküszöbölésére törekszik, miszerint az új készítmények megjelenéséből fakadó verseny nem jelenti automatikusan az árcsökkenés beindulását.

### ***1. alternatíva: referenciaárzás biológiai fixcsoportokra alapulón***

A biohasonló gyógyszerek esetén a klinikai farmakológiai és orvosszakmai megfontolások alapján a hatóanyag-alapú referenciaárzás nem jöhet számításba, így a kialakítandó rendszer logikája a terápiás elvű referenciaárzásához kerül közelebb. Nagyon fontos azonban, hogy a terápiás elvű referenciaárzás jelenlegi magyarországi rendszerében – amely intranszparens, fiskális szempontoktól vezérelt, és nem teljesíti az egyedi döntéshozatal kritériumait – a biohasonló készítmények kezelése „életveszélyes”, így a referenciaárzás alkalmazásához a terápiás elvű fixesítés rendszerének és gyakorlatának módosítása szükséges, jogszabályi szinten. A biotechnológiai eredetű gyógyszerekre kialakított terápiás elvű fixcsoportokra a következőkben mint „biológiai fixcsoportokra” hivatkozunk.

A rendszer alapkövét tehát a biológiai fixcsoportok szilárd, szakmai alapokon nyugvó és visszakövethető elvek mentén kialakított rendszere kell hogy jelentse, amelyekbe egy új készítmény – akár originális, akár biohasonló – besorolásának a készítménybefogadáskor kell megtörténnie. A biológiai fixcsoportokat nem az OEP Ártámogatási Főosztálya, s nem is az erre jelenlegi formájában alkalmatlan Technológiaértékelő Bizottság (TÉB), hanem az annak helyébe újonnan felállítandó Gyógyszerbizottság képz meg és tartja karban<sup>4</sup>. A biológiai fixcsoportok egymással terápiásan egyenértékű készítményeket ölelnek fel, így elvileg tartalmazhatnak csak azonos hatóanyagú (nemzetközi szabadnevű) gyógyszereket, avagy egy alap-hatóanyagot és annak módosított (pl. pegilált) gyógyszerformáját, avagy klasszikusan egymás analógjainak tekinthető hatóanyagokat. A biológiai fixcsoportok megképzésénél konkrétan alkalmazott és figyelembe vett szakmai megfontolások, a döntéshozatalban részt vevő szereplők szavazatai és véleménye nyilvánosak, és az illetékes hatóságok honlapjain hozzáférhetők.

Befogadáskor tehát minden biohasonló készítmény – ám ezen túlmenően biológiai *me-too* hatóanyag is – az új, transzparens logika mentén a Gyógyszerbizottság által meghatározott biológiai fixcsoportba kerül befogadásra, a fentebb ismertetett kötelező árelőny-szabály betartásával. Magát a referenciaár-meghatározást finanszírozóként az OEP végzi, ám a klasszikus „fixesítési” gyakorlattal szemben nem negyedévente, hanem félélévente. Ennek oka a biotechnológiai eredetű készítmények azon korábban leírt tulajdonsága, hogy gyártási és logisztikai folyamataik több hónapot – a valóságban akár fél évnél is hosszabb időt – vehetnek igénybe. A biológiai fixcsoportokban alkalmazott referenciaár megképzése átlagáras módszerrel történik, azaz elfogadható az a logika, mely szerint a referencia napi terápiás költség a biológiai fixcsoport terápiás napban (DOT) mért forgalmát kumuláltan legalább 40%-ban kitevő készítmények napi terápiás költségének forgalommal súlyozott számtani átlaga. A fantomkészítmények kiszűrése és az ellátásbiztonság érdekében szükséges, hogy a számítások során csak a legalább 3%-os forgalmi részesedéssel rendelkező készítmények legyenek figyelembe vehetők. Vaklicit – azaz az új keletű „preferált referencia-ársáv” rendszerhez hasonló megoldás – a biotechnológiai készítménykörben logikailag sem

<sup>4</sup> Ennek javasolt rendszerét – ide értve működési módját és összetételét – a gyógyszerbefogadás kívánatos logikáját bemutató írásunkban részletesen leírtuk. Lásd: Dankó Dávid: *Miként hozzunk gyógyszer-támogatási döntéseket?* Orvostovábbképző Szemle, 2011. május.

alkalmazható, a delistázási küszöb alkalmazása pedig nem fér össze a klinikai farmakológiai elvekkel, emellett pedig vélhetően gazdasági szempontból irreleváns volna.

A biológiai fixcsoportokon belüli referenciaár az erre irányuló OEP-eljárás zárónapját követő második negyedév első napjával válik érvényessé, legalábbis akkor, ha a szakmai és gyártástechnológiai specialitásokra a finanszírozó tekintettel akar lenni. Az új támogatási összegek is ekkortól kezdve hatályosak, azaz a referenciaárnál magasabb árú gyógyszereket használó betegek kezelőorvosainak 4-5 hónapjuk van arra, hogy megtalálják a beteg számára legkedvezőbb alternatív terápiát, a pácienseknek pedig arra, hogy – ha kitartanak a korábban rendelt készítmény mellett – megtalálják a többlettérítési díj finanszírozásának a társadalombiztosítási rendszeren kívül eső csatornáit. Utóbbiban a kiegészítő biztosítások rendszere – ha kialakul Magyarországon – jelenthet segítséget, noha valószínű, hogy önmagában az érintett populáció nagysága nem jelent olyan piacot, amely az üzleti biztosítóknak e szolgáltatás bevezetésére elegendő motivációt kínálna.

Hangsúlyozzuk, hogy a biológiai fixcsoportok itt leírt rendszere is magában hordozza azt a kockázatot, hogy a páciens a súlyos többlettérítési díjak kifizetése helyett készítményváltásra kényszerül. Ennek komoly egészségügyi kockázatai és járulékos költségei lehetnek, igaz, ezek bekövetkezése messze nem szükségszerű: így például a vérszintmérések többletköltséget jelenthetnek, illetve olyan hirtelen igénybevett generálhatnak, amelynek kiszolgálására a kezelőcentrumok nem képesek, a gyógyszerhatás ingadozása miatt pedig a korábban elért terápiás eredmények sérülhetnek. Hangsúlyozzuk: mindezek bekövetkezése nem bizonyos, de ennek ellenkezőjére sincsen egyelőre elegendő gyakorlati bizonyíték. Mindez azt jelenti, hogy a referenciaárazás orvosszakmai és klinikai farmakológiai elvek mentén nem veszélytelen a biotechnológiai eredetű készítménykörben, s ha a jogalkotó – a finanszírozóval közösen – ezt a megoldást választják, úgy tudatosan vállalják annak társadalmi és politikai kockázatát, hogy a komplikációrátáknak a „fixesítésre” visszavezethető kismértékű emelkedése is negatív társadalmi visszhangot, felzúdulást válthat ki. A referenciaárazás itt bemutatott változatát tehát *egy alapvetően kockázatos módszer legjobb megvalósítási módjaként kell tekintenünk.*

## **2. alternatíva: szerződésen alapuló gyártói visszafizetések**

A szerződésen alapuló gyártói visszafizetések modellje egyfajta „pseudo-referenciaárazásra” alapul, amelynek során a finanszírozó megképzti ugyan a biológiai fixcsoportokra érvényes referenciaárat (referencia napi terápiás költséget), azonban azt nem teszi a támogatási összeg kiszámításának alapjául. A Gyógyszerbizottság által az adott biológiai fixcsoportba sorolt készítmények gyártóinak ehelyett a készítmény tényleges listaára (bruttó fogyasztói ára), illetve a mindenkori referenciaár különbözetét kell dobozonként – támogatásvolumen-szerződés alapján – a finanszírozó számára visszafizetniük. Ennek hiányában a készítmény finanszírozási indikációja beszűkíthető, illetve a gyógyszer kikerülhet a társadalombiztosítási támogatásból.

A „pseudo-referenciaár” meghatározása azonos módon történik, mint az 1. alternatívában bemutatott, biológiai fixcsoportokra alapuló referenciaárazás esetében. Ez esetben azonban – mivel a referenciaár-képzés a gyógyszerek hozzáférhetőségét, illetve a mögöttes logisztikai folyamatokat nem befolyásolja – negyedéves gyakorisággal is végrehajtható. A rendszer jellegzetessége, hogy a visszafizetés a mindenkori referenciaár szintjéig történik, így az egyes gyártók által teljesítendő befizetések időszakra időszakra változhatnak. Amennyiben a biológiai fixcsoport referenciaára csökken, egy készítmény listaára azonban nem változik, úgy a dobozonkénti visszafizetés nő. Amennyiben egy készítmény listaár-csökkentést hajt végre,

úgy a dobozonkénti visszafizetés mértéke csökken, a referenciaár adott időperióduson belüli változatlanóságát feltételezve. Mindebből következően a finanszírozó a gyártók által teljesített össz-visszafizetés mennyiségét pontosan meghatározni nem tudja, hanem azt csak becsülni képes. Azáltal azonban, hogy a magyarországi támogatási rendszerben az áremelés elméleti lehetőségnek tekinthető, s így adott biológiai fixcsoporton belül is a készítményárak fokozatos csökkenése, majd adott szinten történő stabilizálódása valószínűsíthető, a finanszírozó kellő bizonyossággal tudja előre jelezni a visszafizetések minimálisan várható szintjét.

A rendszer működésének előfeltétele, hogy a biológiai fixcsoportokba sorolt gyógyszerek gyártóival a finanszírozó (OEP) külön-külön, de azonos feltételekkel és paraméterekkel támogatásvolumen-szerződést kössön. A szerződés alakilag egyszerű dobozonkénti visszafizetésre irányul, ám a visszafizetés mértéke előre nem abszolút értékben meghatározott. A szerződések célszerűen 2-4 évre köthetők.

A szerződésen alapuló gyártói visszafizetések rendszere megengedőbbé tehető azáltal, ha a „pseudo-referenciaárnál” legfeljebb 5%-kal magasabb árú készítmények esetében a gyártó mentesül a visszafizetési kötelezettség alól mindazon időszakra, ameddig az árkülönbözet ténylegesen nem haladta meg az 5%-ot. Szintén könnyebbség lehet az originális gyártók számára, ha a visszafizetésről rendelkező szerződésben – a vállalatközponatok elvárásainak is megfelelően – a visszafizetés legmagasabb lehetséges értékét is kikötik, azaz azt pl. 50%-ban maximálják.

### ***3. alternatíva: költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok***

A költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok rendszere szintén egy olyan biológiai fixcsoport-rendszerre és (pseudo-)referenciaár-képzésre alapul, amely a gyakorlatban nem válik a támogatási összegek meghatározásának alapjául. A referenciaárazás szerepe ebben a modellben az, hogy az egyes biológiai fixcsoportokon belül elválassza egymástól a finanszírozó által preferált, illetve diszpreferált készítményeket. Preferált készítménynek azok a gyógyszerek fognak minősülni, amelyek napi terápiás költsége nem haladja meg a kalkulált referenciaárat; diszpreferáltnak pedig azok, amelyeké meghaladja azt. Semmi akadálya nincs tehát annak, hogy az originális készítmény preferált minősítést szerezzen; másfelől nem szükséges, hogy egy biohasonló gyógyszer preferált legyen.

Ebben a modellben a referenciaár megképzését – amely a rendszer stabilitása okán célszerűen évente történik, s ahhoz intenzív finanszírozói kommunikáció kapcsolódik – nem követi sem „fixesítés”, sem gyártói visszafizetés. Ehelyett a finanszírozó a preferált készítményekre vonatkozó kívánatos felírási arányokat állapít meg minden egyes olyan kezelőorvos vonatkozásában, aki az adott biológiai fixcsoportba tartozó gyógyszerek rendelésére jogosultak. Ezek voltaképpen olyan irányszámok, amelyekhez a kezelőorvosoknak az általuk újonnan kezelésbe vont populáció tekintve kell alkalmazkodniuk, és amelyek kijelölik, hogy ebben a betegkörben éves átlagban hány százalékban alkalmazzon az orvos preferált készítményt.

A kívánatos felírási arányok mindig adott biológiai fixcsoportra vonatkoznak. Mivel a kismértékű molekulaszervezeti eltéréseket mutató analóg hatóanyagok azonos biológiai fixcsoportba tartoznak, nem kerül sor különbségtételre pl. az epoetineken belül, interferonokon belül, avagy a filgrastim és pegfilgrastim között. Külön-külön arányok vonatkoznak tehát az erythropoetinekre (EPO), a granulocita kolóniastimuláló faktorokra (G-CSF), a növekedési hormonokra, valamint a biohasonló készítmények megjelenése után az

interferonokra és a monoklonális antitestekre. Utóbbiaknál az onkológiai, gastrointestinalis, mozgásszervi, bőrgyógyászati, valamint egyéb indikációk külön kezelése szükséges, azaz ebben a modellben az egyes indikációk *külön-külön biológiai fixcsoportokba* tartoznak. Ez fontos eltérést jelent az előző két támogatáspolitikai alternatívához képest, ahol a biológiai fixcsoportokat – a rendszer logikájából fakadóan nem kellett indikációk szerint differenciálni. Másrésztől a különösen ritka (*ultra-orphan*) betegségek gyógyszereire – így például a veleszületett metabolikus rendellenességek enzimpótló terápiáira – piaci okok miatt nem érdemes kívánatos felírási arányokat felállítani, hiszen ezek kapcsán a biohasonló készítmények megjelenését semmi nem garantálja. Noha a rendszer logikája sérül, további kizárás lehet érvényes az alacsony molekulásúlyú heparinok (LMWH), valamint hormonok esetében, amelyeket a hatóanyag-alapú referenciaárazáson alapuló támogatási rendszer ma is hatékonyan és problémamentesen tud kezelni.

A kívánatos felírási arányok az újonnan terápiára állított betegekre vonatkoznak, így értékük viszonylag magas szinten (pl. 70-80%) határozható meg. A kezelőorvosnak természetesen arra is van lehetősége, hogy klinikai okból szükségessé vált terápiaváltáskor a korábban alkalmazott gyógyszert egy preferált készítménnyel cserélje le, s így módosítson tényleges felírási arányát.

A kívánatos felírási arányok nagyságát a finanszírozó (OEP) az érintett szakmai szervezetekkel együttműködésben állapíthatja meg. Az arányok elvben eltérők lehetnek az egyes biológiai fixcsoportokban, a rendszer áttekinthetősége és gyakorlati működtetése szempontjából azonban erre vélhetően nincsen szükség. Jó eséllyel lényegesebb lesz az, hogy a kívánatos felírási arányokat a kezelőorvosok között differenciálják aszerint, hogy a progressziós hierarchia mely szintjén tevékenykednek: minél komplikáltabb eseteket lét el egy kezelőcentrum, annál valószínűbb, hogy az ott dolgozó orvosoknak nagyobb rugalmasságot kell engedni a készítményválasztásban. Ez esetben sem célszerű azonban 10-15%-nál nagyobb eltéréseket megengedni a különböző orvosszégmensek kívánatos felírási arányaiban.

A gyógyszer-rendeléseket a modell indulásakor a járóbeteg-vénykiváltási adatok alapján lehet mérni, azaz az értékelés kezdetben kizárólag a vényfelírásokra vonatkozik. Igen rövid távon meg kell azonban teremteni – orvosolva az intézményi felhasználású gyógyszerek finanszírozásának jelenlegi anomáliáit – az ún. intézményi gyógyszer-tári vényekre alapuló intézményi gyógyszerellátás modelljét, amely a jelenlegi tételes elszámolás helyébe lépő, de hozzá hasonlóan tételes bizonylaton alapuló támogatási módszer, ahol a kezelőorvos az intézményi felhasználású gyógyszereket ún. intézményi vényen rendeli, s ezt az elszámolásra feljogosított intézményi gyógyszer-tár számolja el az OEP felé. A kívánatos felírási arányok ekkor már a vényen történő gyógyszer-rendelések, valamint az intézményi gyógyszer-felhasználások együttes mennyiségére vonatkoznak, azaz megszüntethető a járóbeteg-ellátás és a fekvőbeteg-ellátás közötti mostani hasadék, és a járóbeteg-ellátásban preferált készítmények kerülnek előtérbe a fekvőbeteg-ellátásban is (az adománygyógyszerek és „egyforintos értékesítések” helyébe lépve).

A kívánatos felírási arányok rendszeréhez a kezelőorvos szintjéig lenyúló pozitív ösztönző (prémium) kapcsolandó akkor, ha a gyógyszer-rendelésben a preferált készítmények aránya meghaladja a minimális elvárt szintet (azaz többletmegtakarítás képződik), illetve negatív ösztönző (visszafizetés) akkor, ha a preferált készítmények felhasználása elmarad a meghatározott szinttől. A javasolt rendszer aszimmetrikus lehet a pozitív ösztönzők javára. A kezelőorvosnak visszautalandó összeg meghatározására kerülhet például az általa rendelt

biohasonló készítmények dobozszáma alapján. A többletmegtakarításhoz egyéb nem-pénzügyi ösztönzők is kapcsolhatók, így például a megtakarítást elérő orvosok kreditpontokat gyűjthetnek, amelyeket orvostovábbképzés díjának ellentételezésére, a szakmai kollégiumok vagy állami szervezetek által szervezett konferenciák részvételi díjának kifizetésére, pályázatok önrészének fedezetére használhatnak fel. Az orvos által az OEP felé teljesítendő visszafizetésre akkor kerülhet sor, ha két egymást követő évben a preferált készítmények tényleges felhasználása egy meghatározott mértéknél (pl. 5%) nagyobb arányban marad el a kívánatos felírási aránytól. Természetesen nincsen garancia arra, hogy ezekkel az ösztönzőkkel túl sikerül kompenzálni a gyógyszergyártók irányából a szakorvosoknak juttatott ösztönzőket, ám a termékpromóciót talán meg lehet drágítani oly mértékig, hogy a valóban szakmai tartalom nélküli promóció gazdaságtalanná váljon.

A kívánatos felírási arányok teljesülését *évente* értékelik, ám *negyedévente* vissza kell jelezni az érintett kezelőorvosoknak. Ennek egyik eszköze az egészségbiztosító indikátorrendszere lehet („MIHA-rendszer”), emellett az egészségbiztosító levélben és emailen is tájékoztatást tud biztosítani. (Utóbbi különösen fontos, amíg a MIHA-rendszer használata nem mondható általánosnak). A visszajelzésnek a nemzetközi tapasztalatok szerint folyamatosnak és könnyen értelmezhetőnek kell lennie, amihez hozzájárulhat az on-line felület felhasználóbarát megtervezése, az egészségbiztosítói tájékoztató levelek közérthető megfogalmazása, illetve a tanácsadási tevékenység. Utóbbi a kezelőorvosokra irányul, és az OEP, valamint az érintett szakmai kollégiumok, esetlegesen szakmai társaságok közösen bonyolítják le. A tanácsadási tevékenység helyszíne a kezelőcentrum, a továbbképzés tananyagát a szakmai kollégiumok és szakmai társaságok az egészségbiztosítóval együttműködésben alakítják ki. A szakmai kollégiumok és társaságok a tananyaghoz az OEP számára sorvezetőt is kidolgozhatnak, az ártámogatási és ellenőrzési területen dolgozó munkatársak munkájának támogatására.

### Összehasonlító értékelés

Az alábbi táblázatban néhány lényeges szempont alapján vázlatosan áttekintjük a három támogatáspolitikai alternatívát, azok összehasonlítását adva:

Szempont	Referenciaárazás, biológiai fixcsoportokra alapulón	Gyártói visszafizetések, „pseudo-referenciaárazásra” alapulón	Költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok
Kire hat elsősorban?	Gyógyszergyártó, ill. listaár-csökkentés hiányában a páciens	Gyógyszergyártó	Kezelőorvos
Biológiai fixcsoportok megképzésének elve	Indikációfüggetlenül, egymással terápiásan egyenértékű készítményekre		Indikációnként, egymással terápiásan egyenértékű készítményekre
Referenciaár megképzésének szabályai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biológiai fixcsoport DOT-forgalmát kumuláltan legalább 40%-ban kitevő készítmények napi terápiás költségének DOT-forgalommal súlyozott számtani átlaga</li> <li>• Minimum 3% DOT-forgalmi részesedés a készítmény figyelembe vételéhez</li> <li>• Nincs vaklicit és delistázás</li> </ul>		
„Fixesítés” gyakorisága	• Félévente	• Félévente vagy negyedévente	• Célszerűen évente

Szempont	Referenciaárzás, biológiai fixcsoportokra alapulón	Gyártói visszafizetések, „pseudo-referenciaárzásra” alapulón	Költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok
Támogatási összeg	Referenciaár és a csoportra jellemző támogatási mérték (%) szorzata, kötelező dobozdíj szükség szerinti figyelembe vételével	Készítmény listaára és a csoportra jellemző támogatási mérték (%) szorzata, kötelező dobozdíj szükség szerinti figyelembe vételével	
Kiemelt előnyök, erősségek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jól igazodik a magyarországi támogatási rendszer logikájához</li> <li>• Maga a fixesítési eljárás automatizálható</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A betegre nincsen negatív hatással</li> <li>• Összhangban van a gyártók nemzetközi árképzési kööttségeivel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A betegre nincsen negatív hatással</li> <li>• Kezelőorvos gazdasági érdekelttségének megteremtésén keresztül a vényírási szokások befolyásolása a tudományos bizonyítékokon alapuló orvoslás irányába</li> <li>• Differenciált kívánatos felírási arányok révén a progressziós szintek figyelembe vétele</li> </ul>
Legfőbb koncepcionális gyengeségek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A páciens fiskális okból készítményváltásra kényszerítheti</li> <li>• A gyártók nemzetközi árképzési kööttségeit egyáltalán nem veszi figyelembe</li> <li>• A gyártók termelési és logisztikai folyamatait nem veszi kellő súllyal figyelembe</li> <li>• A kezelőorvosok gyógyszerrendelési magatartására csak indirekt módon tud hatni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A kezelőorvosok gyógyszerrendelési magatartására egyáltalán nem hat</li> <li>• Közvetlenül nem támogatja a marketing- és értékesítési költségek csökkentését</li> <li>• A finanszírozó számára a visszafizetés pontos összege nem számítható, legfeljebb becsülhető</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozitív ösztönzők valóban releváns mértékének meghatározása</li> <li>• Negatív ösztönzők érvényesítése a kezelőorvosok esetében</li> </ul>

Szempont	Referenciaárazás, biológiai fixcsoportokra alapulón	Gyártói visszafizetések, „pseudo-referenciaárazásra” alapulón	Költséghatékonysági elvárásokat tükröző kívánatos felírási arányok
Jelenleg kialakítandó szervezeti és technikai feltételek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gyógyszerbizottság felállítása, amely a biológiai fixcsoportok kialakítását, karbantartását, és a készítmények besorolását végzi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gyógyszerbizottság felállítása, amely a biológiai fixcsoportok kialakítását, karbantartását, és a készítmények besorolását végzi</li> <li>Az időben potenciálisan változó visszafizetések számításához szükséges transzparens finanszírozói nyilvántartások kialakítása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gyógyszerbizottság felállítása, amely a biológiai fixcsoportok kialakítását, karbantartását, és a készítmények besorolását végzi</li> <li>Intézményi gyógyszerári vényekre alapuló intézményi gyógyszerellátás kialakítása</li> <li>Finanszírozó és szakmai szervezetek együttműködése a kívánatos felírási arányok meghatározására</li> <li>Kezelőorvosok edukációja</li> <li>Visszajelző rendszerek kiépítése (pl. MIHA)</li> </ul>
Kombinálhatóság	Nem alkalmazható egyidejűleg a gyártói visszafizetések rendszerével	Nem alkalmazható egyidejűleg a referenciaárazással	Mindkét másik megoldással kombinálható

### ***Kitekintés: terápiamonitorozás betegregiszterek révén, tételes gyógyszer-nyomonkövetés***

A nagy értékű biotechnológiai terápiák kapcsán – amelyek jellemzően valamely specifikus kórkép célzott kezelésére szolgálnak, a beteg aktív együttműködését kívánják – kritikusan fontos a terápia nyomon követése külön-külön minden egyes beteg esetében. Csak így lehetséges ugyanis a terápia optimalizálása (gyógyszerdózis, szedési gyakoriság meghatározása, adjuváns terápiák), a beteg minőségi ellátáshoz való jogának maradéktalan érvényesítése, a gyógyulási esélyek maximalizálása, az orvosi és a gyógyszerészi munka összehangolása. Különösen lényeges ez azon terápiák esetében, ahol a beteg több kezelőorvossal (az ellátórendszer több szereplőjével) is kapcsolatba kerül a terápia folyamán, illetve ahol a valós életbeli terápiás eredményesség jelentős mértékben eltérhet a kontrollált körülmények között mért klinikai hatékonyságtól, és az ebből fakadó pénzügyi kockázatot nem viselheti teljes mértékben a finanszírozó.

Mindezek a megfontolások a tételes betegregiszterek kialakítása mellett szólnak, amelyek egyfelől lehetővé teszik a gyógyszerfelhasználás tényadatokra épülő felhasználását, másfelől az egymással ekvivalens terápiák valós életbeli eredményességének nyomon követését, harmadrészt az esetleges nemkívánatos gyógyszerhatások gyűjtését. Ezt integrált terápiamonitorozásnak nevezhetjük.

A tételes betegregiszter ezek szerint olyan betegszintű nyilvántartás, amely valamely kórkép esetén gyógyszeres terápiában részesülő betegekre vonatkozóan tartalmazza, tételes jogszabályi felsorolás szerint kötelezően vagy opcionális jelleggel

- a beteg azonosításához szükséges alapvető adatokat;
- a terápia nyomon követése, a gyógyszeres terápia értékelése szempontjából releváns élettani és egyéb egészségügyi adatokat,
- a gyógyszeres terápiához kapcsolódó terápiás, gyógyszerkiváltási és ellátási eseményeket,
- a beteg és a kezelőorvos által jelentett egyéb terápiaeredményességi információkat,
- az adott beteg számára adott gyógyszer tételes azonosító kódját, ami a biotechnológiai eredetű hatóanyagokra kötelezően előírt kockázatkezelési tervnek (RMP) való megfelelést is segíti.

Magyarország a betegregiszterek és a terápiamonitorozás tekintetében jelentős elmaradásban van az európai országokhoz képest. A betegek terápiájának „széttöredezettsége” gátolja a magyar egészségügyi rendszer hatékonyságát, amire a krónikus kórképek esetében kiábrándító epidemiológiai indikátorok is utalnak. A XX. század második felének szemléletét tükröző betegadat-védelmi szabályozás korlátozza a betegek egészséghez való alkotmányos jogát. A hatályos szabályozási környezet – mind az adatgyűjtés, mind az adatkezelés, mind az adatvédelem tekintetében – mára nemzetközi összehasonlításban merevnek mondható, nem tartott lépést a gyógyító technológiák fejlődésével, és immáron nem segíti, hanem korlátozza a terápia nyomon követését, a gyógyító munka sikerességéhez szükséges beavatkozások azonosítását, megtervezését, továbbá a rendszerszintű forrásallokáció optimalizálását. A mai szabályozásban nem veszünk kellőképp tudomást arról, hogy a gyógyítás holisztikus tevékenységgé vált, az egyes orvosi szakmák közötti határvonalak elmosódnak, így a gyógyító munka eredményességének előfeltétele a vonatkozó egészségügyi adatok („beteginformációk”) minél szélesebb körű rendelkezésre állása.

A betegregiszterektől függetlenül, de azok működését támogatva alakítható ki a biotechnológiai eredetű gyógyszerkészítmények tételes nyomon követésének rendszere. A nyomon követés történhet a gyógyszer dobozára helyezett egyedi azonosító jel, másfelől rádiófrekvenciás azonosítás révén. Célszerű volna az érintett készítménykörben a kiserelésiegység-szintű tételes nyomon követést kötelezővé tenni. Mivel a gyógyszerhamisítás Magyarországon egyelőre nem jelent nagy problémát, világszerte azonban az a tendencia tapasztalható, hogy a biotechnológiai eredetű készítményeket előszeretettel hamisítják, ennek célszerű volna elébe menni.

A tételes betegregiszterek és a tételes gyógyszer-nyomonkövetés együttesen a felhasználás száz százalékosan egzakt monitorozását is lehetővé teszik.

## **Érdekeltségi nyilatkozat**

*Jelen tanulmány elkészítése saját kezdeményezésen alapult, azonban a nemzetközi gyakorlat megismerésének, valamint a szükséges adatelemzések elkészítésének költségeihez a Sandoz Hungária Kft. pénzügyi támogatást biztosított.*



## Felhasznált és kapcsolódó irodalom

- AkdÄ (Drug Commission of the German Medical Association) (2008): Statement on Biosimilars submitted by the Drug Commission of the German Medical Association. Berlin.
- Bauer, M. (2009): Biosimilars Market overview, trends, opportunities and challenges. Accenture. Networking Meeting of the Competent Authorities for Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals. Stockholm, 2009. december 16.
- Borchardt, R.T. et al. (2002): Integration of Pharmaceutical Discovery and Development. Kluwer, New York.
- Búzás, Zs. (2009): Biohasonló gyógyszerek in: Gyógyszereink, 59. évfolyam, 6. szám, 203-206. old.
- Chamberlain, P. – Mire-Sluis, A.R. (2003): An Overview of Scientific and Regulatory Issues for the Immunogenicity of Biological Products in: Brown, F. – Mire-Sluis, A.R. (szerk): Immunogenicity of Therapeutic Biological Products. Karger, Bazel.
- Dankó D. (2011): Miként hozzunk gyógyszer-támogatási döntéseket? in: Orvostovábbképző Szemle XVIII. évf. 4. szám, 76-82. o.
- Declerck J. (2007): Biotherapeutics in the era of biosimilars. What really matters is patient safety in: Drug Safety, 30. kötet, 1087-1092. o.
- Chu, Rachel – Dr Pugatch, Meir (2009): Biogenerics or Biosimilars? Discussing the Present, Considering the Future. Stockholm Network.
- DiMasi, J.A. – Grabowski, H.G. (2007): ‘The Cost of Biopharmaceutical R&D – Is Biotech Different?’ in: Managerial and Decision Economics, 28. kötet, 469-479. o.
- EMA (2005): ICH Topic Q 5 E. Comparability of Biotechnological/Biological Products
- Engel, J. M. et al (2009): The EU Biosimilars Pathway. *AARP Issue Paper*, AARP Office of International Affairs.
- Hine, D. – Kapeleris, J. (2006): Innovation and Entrepreneurship in Biotechnology, an International Perspective. Edward Elgar, Cheltenham.
- Kerpel-Fronius S. (2007): Hasonló biológiai (biosimilar) követő gyógyszerek fejlesztésének és alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei in: Orvosi Hetilap, 48. kötet, 915-921. o.
- Kerpel-Fronius S. (2010): Biológiai gyógyszerek ártámogatása klinikai farmakológiai nézőpontból in: IME, 9. évf., 8. szám, 52-58. o.
- Saenger, P. (2009): Current Status of Biosimilar Growth Hormone. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. A letöltés helye: <http://www.hindawi.com/journals/ijpe/2009/370329.html>, 2010. január 27.
- Schellekens, H. – Moors, E. (2010): Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nature Biotechnology*, Vol. 28, No. 1.
- Sheppard, Alan et al., (2010): Generic Medicines: Essential contributors to the long-term health of society. *IMS Health*.
- Schepper, Katja (2007): Clinical Requirements for the Development of Biosimilar Products. Master Thesis, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Teare, Isabel (2005/2006): Biosimilar Warfare: The Arrival of Generic Biopharmaceuticals – The Omnitrope Decision. *Bio-Science Law Review*, 9-13. old.
- Walsh, Gary (2010): Biopharmaceutical benchmarks 2010. *Nature Biotechnology*, Vol.28, No. 9.
- Wolbink G. J. et al. (2009): Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance in: Current Opinion in Rheumatology, 21. kötet, 211–215. o.
- Szervezetek: EMCC, EuropaBio, EFPIA, OECD, Európai Bizottság, EMA, FDA.