

**ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ****ORIGINAL ARTICLE****РЕФЕРЕНТНО ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И ГЕНЕРИЧНО НАВЛИЗАНЕ НА  
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ ТЕРАПЕВТИЧНАТА ГРУПА  
НА ЕРИТРОПОЕТИНИТЕ**

**Живко Колев, Надя Кирова, Евгени Григоров**

*Факултет „Фармация“ при МУ-Варна*

**REFERENCE PRICING AND GENERIC ENTRY OF MEDICINAL PRODUCTS  
FROM THE THERAPEUTIC GROUP ERYTHROPOETINS**

**Jivko Kolev, Nadia Kirova, Evgeni Grigorov**

*Faculty of Pharmacy, MU-Varna*

**РЕЗЮМЕ**

Изследването показва, че влиянието върху стойността на продажбите при терапевтичната група на еритропоетините е подобно на други също 100% реимбурсирани лекарствени продукти. Наблюдават се различия единствено в размера на намалението на стойността, което при еритропоетините е 16,25%. По-слабото влияние на лекарствените политики в групата на биоподобните най-вероятно се дължи на забавеното навлизане на такъв тип лекарства, за които се изискват специфични изпитвания, доказващи биеквивалентността, и най-вероятно по-малката възможност за алтернативи при прилагането на лекарствените продукти. Средното намаление на цената на лекарствените продукти от групата на еритропоетините за периода 2011-2017 е 29,4% (-50,68% ÷ +69,1%) от 40,12 лв. до 28,35 лв.

**Ключови думи:** референтно ценообразуване, генерично навлизане, лекарствен продукт, еритропоетин

**ABSTRACT**

The study shows that the impact on sales value of the erythropoietin therapeutic group is similar to other 100% reimbursed medicinal products. The only difference is for decrease in the value of erythropoietins are 16.25%. The weaker impact of drug policies in the biosimilar group is most likely due to the delayed penetration of this type of medication requiring specific trials demonstrating bioequivalence and, most likely, less opportunity for alternatives to drug administration. The average decrease in the price of medicinal products from the erythropoietin group for the period 2011-2017 was 29.4% (-50.68% ÷ + 69.1%) from 40,12 BGN to 28,35 BGN.

**Keywords:** Reference pricing, generic entry, medicinal product, erythropoietin

## ВЪВЕДЕНИЕ

Биотехнологичните лекарства са терапии, основно получени от живи организми или органични вещества и включват терапевтични протеини, ДНК ваксини, моноклонални антитела, фузионни протеини, както и нови експериментални разновидности като генната терапия, терапия със стволови клетки, антисенс нуклеотиди и РНК вируси. Биотехнологичните лекарства са получени чрез използването на живи клетки, за да се произведат протеини, които могат да бъдат използвани за лечение на заболявания. Протеинът е вещество, произведено от нашето тяло, което е използвано от клетките за всяка функция. Той помага директно на нашите клетки и органи да се държат по един определен начин. Например, протеин, наречен еритропоетин, подпомага директно нашето тяло да произвежда червени кръвни клетки. (1)

Чрез рекомбинантна ДНК техника, изследователите могат да комбинират ДНК материал от различни живи организми – от еднакъв или различен вид – да създадат модифицирани клетки със специфични характеристики, такива които имат способността да произвеждат човешки протеини, които могат да бъдат пречистени и използвани като лекарства. (2)

Процесите, включени в превръщането на протеините, които са много големи и комплексни молекули, в ефективни лекарства са много сложни и чувствителни. Протеините могат само да бъдат получени чрез използването на живи клетки и са много чувствителни на условията, при които нарастват и се добиват. (3)

Характеристиките на протеина могат да се променят в зависимост от производствения процес, включително условията на растеж на протеина. Тази чувствителност към факторите на околната среда в производството е присъща и важна разлика между биотехнологичните и традиционните, химически лекарства. (4)

Лекарствена регулация е съвременният международно приет термин за обозначаване на съвкупността от активности, които държавата упражнява в различни сфери на фармацевтичния сектор, за да осигури обществото с качествени, ефикасни и безопасни лекарства. (5) Контролът и регулацията на лекарствени продукти се осъществява от специални комитети и работни групи на ЕМА. По-специално за биотехнологичните продукти регулацията оказва Комитет за биотехнологични лекарствени продукти (СНМР Biotech). Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (СНМР) е

комисията на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), отговаряща за лекарствата за хуманната медицина. (6) СНМР заменя Комитета за патентовани лекарствени продукти (СРМР) през май 2004 г. СНМР играе жизненоважна роля в разрешаването на лекарствени продукти в Европейския съюз. СНМР оценява също лекарствата, разрешени на национално ниво от ЕМА, за хармонизирана позиция в ЕС. (7)

Европейската медицинска агенция (ЕМА) дефинира по следния начин биоподобните медикаменти:

*„Биоподобният медикамент<sup>1</sup> е биологичен продукт, разработен за да бъде подобен на вече съществуващ биологичен медикамент.“* (8)

Биоподобните лекарства не са като генериците, които имат по-проста химическа структура и се смята, че трябва да бъдат идентични с оригиналните медикаменти. Активната съставка при тях и оригиналните продукти е същата биологична субстанция, въпреки че може да има минимални различия, дължащи се на сложната им структура и методите на производство. Характерно за биоподобните е, че имат висока степен на вариация. След като бъдат одобрени различията не трябва да оказват влияние на безопасността и ефективността на лекарствата. Биоподобните медикаменти се различават от генеричните лекарства, тъй като активните им съставки са огромни молекули със сложни структури. (9)

ЕС е първият регион в света, където е създадена законова рамка и процедура за узаконяване на биоподобните лекарства, той одобрява и оказва контрол върху този тип лекарствени продукти. Те се регулират законово централно от ЕМА и трябва да следват общите научни предписания и изисквания, отнасящи се до биологичните лекарства и да преминават същите стриктни аналитични изследвания от същите регулаторни власти, както всички останали биофармацевтични продукти. Европейската комисия издава решенията, касаещи легализацията на тези лекарствени продукти, на основата на научните изводи и доказателства от страна на ЕМА. Първият биоподобен медикамент е одобрен от Европейската комисия през 2006, така че биоподобните лекарства не са съвсем нови по своята историческа поява. (10)

<sup>1</sup> Макар и не съвсем коректен термина „медикамент“ е широко използван в научната литература, описваща биоподобните лекарства

Законът за ценова конкуренция и иновации на биологичните средства (The Biologics Price Competition and Innovation Act - BPCI Act) е приет като част от Закона за достъпни грижи в САЩ през 2010 г. Той създава съкратена процедура за лицензиране на биологичните продукти, които са показали, че са “много подобни” или взаимозаменяеми с лицензираните от американската FDA референтни продукти. (11)

Така, биоподобните продукти се определят като медикаменти без клинично значими различия от своя референтен продукт по отношение на безопасност, пречистеност и ефективност, потвърдени от данните на аналитични, животински и клинични проучвания. (1)

Както Европейската агенция по лекарствата (EMA), така и Американската такава (FDA) разрешават при определени условия екстраполация на показанията - достатъчно е проучване при една индикация, за да се регистрира биоподобният медикамент за всички лицензирани показания на оригинала.

Биоподобните лекарства са възможно най-близки или подобни на вече съществуващи биологични лекарства (референтни лекарства), които са показали клинична еквивалентност по отношение на профила на ефикасност и безопасност. Те са нови биологични продукти, подобни, но не и идентични на вече разрешени за употреба аналози. Биоподобните лекарствени продукти не са точни копия на референтния продукт, както е при генеричните лекарства, които имат проста химична структура и се приемат за идентични с референтното лекарство. Активната субстанция на биоподобното и референтното лекарство е една и съща, но може да съществуват някои различия във връзка със сложността на процесите на производство. (6)

Биоподобните лекарства се използват в Европейския съюз от 2006 г. като алтернатива на референтните лекарствени продукти. За последните 10 години в страните от Европейския съюз е натрупан почти 100% клиничен опит, свързан с употребата на биоподобни лекарства, като общата продължителност на лечението на пациентите е над 700 млн. дни. По данни за 2016 г. продажбите на 9 от 10 биоподобни лекарства се реализират в Европейския съюз.

EMA одобрява първото биоподобно средство през 2006 г. Това е човешкият растежен хормон somatropin (оригиналният продукт е Omnitrope на фармацевтичната компания Sandoz). (6) Няколко години по-късно (през 2009 г.) на пазара се появява

и биоподобната версия на аналога на гранулоцит колония-стимулиращия фактор filgrastim, с търговско наименование Zarzio на компанията Sandoz. Смята се обаче, че големият пробив е първото биоподобно моноклонално антитяло с търговското наименование Inflectra (infliximab) на производителя Hospira (сега Alvogen) през 2013 г. За последното десетилетие в Европа са одобрени 20 биоподобни продукта, отговарящи на 6 категории референтни биологични средства: епоетини, филграстими, фолитропини, растежен хормон (somatropin), инсулин и моноклонални антитела. (10)

Индустрията на биоподобни медикаменти в САЩ се развива много по-бавно, в сравнение с тази в Европа. (12)

Въвеждането на биологичните средства е революционна стъпка в медицината, но поради високата си цена, те са отговорни и за най-големите фармацевтични разходи. С въвеждането на биоподобните медикаменти на пазара, се очаква терапията да бъде по-лесно достъпна за пациентите и да позволи адекватно лечение на по-голям брой болни, на разумна за здравните системи цена. (1)

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящето изследване е да се проучи влиянието на референтно ценообразуване и степента генерично навлизане в България на лекарствени продукти от терапевтичната подгрупа на еритропоетините.

За изпълнението на целта са поставени следните задачи:

1. Да се направи обзор на актуалната нормативна регулация в областта на биоподобните лекарства в ЕС и в България.

2. Да се направи количествен анализ на продажбите на изследваните лекарствени продукти – еритропоетини отпускани и закупувани на фармацевтичния пазар в България за периода 2011-2017 г.

3. Да се проучи влиянието на навлизане на биоподобни лекарства от групата на еритропоетините върху средната цена на продуктите в 2011-2017 г.

4. Да се установи размера на реимбурсирането на лекарствените продукти от терапевтичната подгрупа на еритропоетините за двугодишен период (2016-2017г.)

## МЕТОДОЛОГИЯ

Първичната информация е обработена и анализирана чрез статистически таблици и диаграми,

отразяващи установените характеристики на явленията.

Обработката и анализът са извършени чрез статистическата програма SPSS13.00.

Използваните методи за реализиране на настоящето изследване са документални и статистически методи. С оглед на статистическата значимост на различията в изследваните показатели, те са оценени като наличие на закономерност при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

Проучването се основава на анализа на български и чуждестранни научни публикации, посветени на проблемите свързани с реимбурсиране на лекарствата и генерично навлизане, както и на данните от анализи на количествата, стойността и средната цена на лекарствените продукти от ерапевтичната група на еритропоетините.

Източници на данни: в проучването са използвани статистически данни от IMS Health, данни от позитивен лекарствен списък (ПЛС) и данни от отчетите за касово изпълнение на бюджета на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), официално публикувани на [www.nhif.bg](http://www.nhif.bg).

Установява се, че в групата на еритропоетините се отчита среден ръст на продажби от 11.93% за разглеждания период, след навлизане на биоподобните лекарствени продукти. Този резултат потвърждава извода, че в дългосрочен план комплексната лекарствена политика, основана на генеричното навлизане и референтно ценообразуване, подобрява достъпността на пациентите до лекарствени терапии.

Влиянието на комплексната лекарствена политика върху стойността на продажбите на еритропоетините в България през периода 2011-2017 г. е представено в Таблица 2. Средното намаление на стойността на продажбите според данни от IMS е 16,25% (-50,1% ÷ +69,1%). Общият разход на публичен ресурс годишно е намален от 11 796 098 лв. до 10 147 471 лв. Прогнозният кумулативен финансов ефект е спестяване на публични средства за разглеждания период 2011-2017 г. в общ размер на над 10,3 млн.лв.

Еритропоетините са биоподобни лекарствени продукти, които са реимбурсирани 100%. Влиянието на лекарствени политики, основани на би-

Таблица 1. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху количеството продажби на erythropoietin в България (2011-2017)

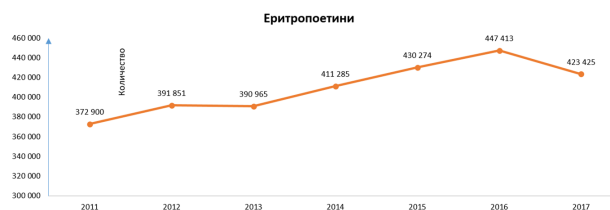
Лекарствени продукти	2011, бр.	2012, бр.	2013, бр.	2014, бр.	2015, бр.	2016, бр.	2017, бр.	Промяна 2017/2011,%
erythropoietin alpha	253 180	258 171	214 671	198 294	185 231	215 338	235 401	- 7,1%
erythropoietin beta	119 720	133 259	146 686	133 484	123 951	117 704	122 237	+2.1%
erythropoietin zeta	-	421	29 608	79 507	121 092	96 136	65 787	+ NR
<b>ОБЩО</b>	<b>372 900</b>	<b>391 851</b>	<b>390 965</b>	<b>411 285</b>	<b>430 274</b>	<b>447 413</b>	<b>423 425</b>	<b>+ 11,93%</b>

Източник: IMS Health, 2011-2017г.

### РЕЗУЛТАТИ ОТ РЕФЕРЕНТНО ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И ГЕНЕРИЧНО НАВЛИЗАНЕ В ТЕРАПЕВТИЧНАТА ПОДГРУПА НА ЕРИТРОПОЕТИНИТЕ.

В анализа на генерично навлизане на биотехнологични лекарствени продукти (биоподобни) и референтно ценообразуване в групата на еритропоетините са включени три лекарствени продукта с международни непатентни наименования erythropoietin alpha, erythropoietin beta и erythropoietin zeta. Влиянието на разглежданите лекарствени политики върху количеството продажби на биотехнологични лекарствени продукти, като еритропоетините, е представено в Таблица 1.

оподобното навлизане и референтно ценообразуване върху стойността на продажбите е подобно на други също 100% реимбурсирани лекарствени продукти. Наблюдават се различия единствено в



Фигура 1. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху количеството продажби на erythropoietin в България (2011-2017г.)

Таблица 2. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху стойността на продажбите в лева на erythropoietin в България (2011-2017)

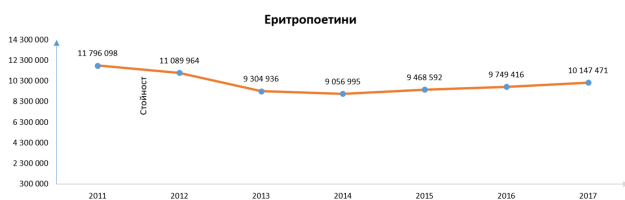
Лекарствени продукти	2011, лв.	2012, лв.	2013, лв.	2014, лв.	2015, лв.	2016, лв.	2017, бр.	Промяна 2017/2011,%
erythropoietin alpha	4 154 137	4 367 235	3 391 218	2 971 985	2 862 784	3 212 991	3 824 901	-8,61%
erythropoietin beta	7 641 961	6 713 523	5 199 274	4 485 907	4 108 872	3 891 078	3 889 823	-50,1%
erythropoietin zeta	-	9 206	714 444	1 599 103	2 496 936	2 666 258	2 432 747	+ NR
<b>ОБЩО</b>	<b>11 796 098</b>	<b>11 089 964</b>	<b>9 304 936</b>	<b>9 056 995</b>	<b>9 468 592</b>	<b>9 749 416</b>	<b>10 147 471</b>	<b>- 16,25%</b>

Източник: IMS Health, 2011-2017г.

Таблица 3. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху средната цена на erythropoietin в България (2011-2017г.)

Лекарствени продукти	2011, лв.	2012, лв.	2013, лв.	2014, лв.	2015, лв.	2016, лв.	2017, бр.	Промяна 2017/2011,%
erythropoietin alpha	16,41	16,92	15,80	14,99	15,46	14,92	16,25	-8,9%
erythropoietin beta	63,83	50,38	35,44	33,61	33,15	33,05	31,82	-50,68%
erythropoietin zeta	-	21,87	24,13	20,11	20,62	27,73	36,98	+69,1%
<b>ОБЩО</b>	<b>40,12</b>	<b>29,72</b>	<b>25,12</b>	<b>22,90</b>	<b>23,08</b>	<b>23,38</b>	<b>28,35</b>	<b>-29,4%</b>

Източник: IMS Health, 2011-2017г.



Фигура 2. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху стойността на продажбите на erythropoietin в България (2011-2017г.)



Фигура 3. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху средната цена на erythropoietin в България (2011-2017г.)

размера на намалението на стойността, което при еритропоетините е 16,25%. По-слабото влияние на лекарствените политики в групата на биоподобните най-вероятно се дължи на забавеното навлизане

на биоподобни лекарствени продукти, за които се изискват специфични изпитвания, доказващи био-еквивалентността, и най-вероятно по-малката възможност за алтернативи при прилагането на лекарствените продукти.

Аналогична тенденция се наблюдава и при анализа на промените на средната цена на еритропоетините.

Влиянието на комплексната лекарствена политика, основана на референтно ценообразуване и генерично навлизане върху размера на средната цена на еритропоетините е представено в Таблица 3.

Средното намаление на цената на лекарствени продукти от групата на еритропоетините за периода 2011-2017 е 29,4% (-50,68% ÷ +69,1%) от 40,12 лв. до 28,35 лв. Най-голямо намаление на цената регистрира erythropoietin beta (-50,68%), следван от лекарственият продукт erythropoietin alpha (-8,9%). Лекарственият продукт erythropoietin zeta регистрира увеличение на цената с +69,1% за разглежданият седем годишен период, и особено повишение през последните две години от разглеждания период, което се нуждае от допълнително изследване.

## ИЗВОДИ

Разходите за лекарствени продукти са важен компонент от бюджетите за здравеопазване на всички държави от ЕС. Съществува нарастваща необходимост от ограничаване на увеличаващите се разходи за здравни грижи, включително за лекарствени продукти, както и ефективно изразходване на финансовите ресурси. Основен инструмент за управление на тези ресурси е ефективната лекарствена политика, която е актуалният подход за управление на фармацевтичните разходи.

В България действа принципа на взаимозаменяемостта при определяне на реимбурсацията на лекарствата от НЗОК - в резултат на навлизане на нови биоподобни продукти със същото INN и лекарствена форма, но с по-ниска цена, се намалява стойността на терапевтичния курс, заплащан от касата. По същество тази разпоредба не цели спестяване на публични разходи и осигуряване на лечението на повече пациенти, а е чист пазарен механизъм.

Изследването на влиянието на лекарствената политика в България, основана на референтно ценообразуване и навлизане на генерични лекарствени продукти е наложително, поради ежегодно увеличаващите се публични разходи на Националната здравноосигурителна каса за реимбурсиране на лекарствените продукти. То показва, че влиянието върху стойността на продажбите е подобно на други също 100% реимбурсирани лекарствени продукти. Наблюдават се различия единствено в размера на намалението на стойността, което при еритропоетините е 16,25%. По-слабото влияние на лекарствените политики в групата на биоподобните най-вероятно се дължи на забавеното навлизане на такъв тип лекарства, за които се изискват специфични изпитвания, доказващи биоеквивалентността, и най-вероятно по-малката възможност за алтернативи при прилагането на лекарствените продукти. Средното намаление на цената на лекарствените продукти от групата на еритропоетините за периода 2011-2017 е 29,4% (-50,68% ÷ +69,1%) от 40,12 лв. до 28,35 лв.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Стоименова А, Цачев Х. Биотехнологичните лекарства от лабораторията до пациента. София: Унив. изд. "Св. Климент Охридски"; 2016.
2. Brooks G. Biotechnology in Healthcare: An Introduction to Biopharmaceuticals. Pharm Press. 1998;30(15):20–3.
3. Buchholz K CJ. Concepts in biotechnology—history, science and business. Wiley-VCH, Weinheim. 2010;
4. Buchholz K. Science—or not? The status and dynamics of biotechnology. *Biotechnol J*. 2007;2(9):1154–1168.
5. Веков Т. Лекарствена политика, реимбурсация и ценообразуване. София: Български кардиологичен институт; 2011. 268 с.
6. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, Del Tacca M, Drago F, Fantozzi R, et al. Biosimilar Drugs. *BioDrugs* [Internet]. 2007;21(6):351–6. Available from: <https://doi.org/10.2165/00063030-200721060-00003>
7. Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, и кол. Социална фармация и фармацевтично законодателство. 2017. 360 с.
8. <http://www.emea.eu.int>. European Medicines Agency.
9. Ledford H. Biosimilar' drugs poised to penetrate market. *Nature*. 2010;468:18–9.
10. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther*. Dove Medical Press; 2017 May 16;11:1509–15.
11. Aggarwal S. What's fueling the biotech engine? *Nat Biotechnol*. 2007;25(10):1097–1104.
12. Chance R, Glazer N, Wishner K. Biopharmaceuticals, an Industrial Perspective. In: Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. 1998. p. 149–172.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Ас. Живко Колев  
Факултет „Фармация“, МУ-Варна  
Бул. Цар Освободител № 84  
9000 Варна  
e-mail: [jivko.kolev@mu-varna.bg](mailto:jivko.kolev@mu-varna.bg)