



## POZICIJA INOVATIVNE FARMACEUTSKE INICIJATIVE

### IZVORNI BIOLOŠKI LIJEKOVI I BIOSLIČNI LIJEKOVI

o tenderima i odluci o zamjeni

*upućeno vladajućim tijelima, liječnicima i bolesnicima*

#### Uvod <sup>1,2,3,4</sup>

Zamjena terapije podrazumijeva medicinsku praksu u kojoj liječnik odluči zamijeniti proizvod kojim se bolesnik trenutačno liječi, drugim proizvodom. Praksa u kojoj se liječnik odlučuje za zamjenu između različitih bioloških molekula nije nova. Uobičajeno, zamjena je motivirana kliničkom odlukom pronalaženja odgovarajuće terapije za bolesnika radi neodgovarajuće učinkovitosti i/ili tolerancije na prethodni proizvod.

Biološki lijekovi, uključujući i bioslične lijekove, medicinski su proizvodi, uobičajeno dobiveni od proteina proizvedenih uporabom živih organizama. Biološki lijekovi su u pravilu veći i kompleksniji od lijekova malih molekula, pri čemu klinički odgovor ovisi o više čimbenika povezanih s bolesnikom, bolešću i proizvodom, o čemu najbolju prosudbu donosi liječnik.

To znači da:

- liječnik koji propisuje lijek mora uvijek zadržati mogućnost donošenja odluke koji biološki lijek treba biti primjenjen, a odluka se prvenstveno treba temeljiti na kliničkoj prosudbi, a zatim i na ukupnim vrijednosnim tvrdnjama pojedinog lijeka;
- liječnik koji liječi bolesnika trebao bi, u dogovoru s bolesnikom, donositi odluke o zamjeni jedne biološke terapije drugom. U slučajevima kada se obavi zamjena, ona mora biti popraćena odgovarajućim kliničkim praćenjem, a bolesnik mora stalno biti odgovarajuće upoznat;<sup>1</sup>
- imajući na umu složenost biosličnih lijekova, zamjena može dovesti do različitih ishoda liječenja, jer je svaki biološki lijek jedinstven. Zbog razlika u odnosu na referentni biološki lijek, zamjena za slični lijek tijekom liječenja može teoretski potaknuti određene imunološke reakcije (imunogenost) i promjenu učinkovitosti.

Svi su biološki lijekovi, odobreni od strane regulatornih tijela (npr. Europska agencija za lijekove - EMA) u skladu važećim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, sigurni, učinkoviti i visoke kvalitete. Iako su bioslični lijekovi, kao što samo ime navodi, **veoma slični, ali ne i jednaki** njihovom originalnom referentnom lijeku, liječnici mogu biti potaknuti unutar zdravstvenog

sustava bolesniku promijeniti liječenje s originalnog referentnog lijeka na neki od biosličnih lijekova (ili obrnuto), kako bi se smanjili troškovi.

Ovaj dokument ističe stavove koji su važni za donošenje odluke o zamjeni terapije. Navedeni stavovi uključuju složenost bioloških molekula, pravo bolesnika da zna rizike, postizanje najboljih mogućih ishoda liječenja, smanjenje troškova uz manje komplikacija liječenja i okolnosti pod kojima bi se zamjena trebala razmotriti.

Složena priroda bioloških molekula, koje se često koriste za liječenje bolesnika koji imaju višeznačne, kronične bolesti, znači da bilo koja odluka o zamjeni treba biti donesena posebno za svaki slučaj, odnosno posebno za svakog pojedinog bolesnika, bolest i lijek. Pristup „jedna veličina odgovara svima” nije prihvatljiv, nego je važno da liječnik uskladi razinu dokaza i razinu rizika nesigurnosti u svakome pojedinom slučaju.

### Sljedeći značajni rizici povezani su sa zamjenom bioloških i biosličnih lijekova:

- nema dodatne kliničke dobrobiti za bolesnika (bioslični lijekovi imaju sličnu djelotvornost)
- zamjena može ugroziti buduće mogućnosti liječenja bolesnika (radi izloženosti već teško oboljelog bolesnika višestrukim biološkim terapijama)
- štetni događaji koji se ne mogu odgovarajuće dodijeliti i liječiti radi primjene više biosličnih/bioloških lijekova
- višestruki rast troškova u slučaju nastanka štetnog događaja, nastalog kao posljedica zamjene, radi potrebe provođenja opsežnog istraživanja
- pravo bolesnika da zna rizike zamjene (etičko pitanje radi visokog rizika)
- rizik zamjene lijekova od strane ljekarnika bez znanja i/ili suglasnosti liječnika/bolesnika (time znatno utječe na ulogu liječnika kao donositelja odluke).

### Kada zamjena biološkog lijeka nije preporučena?

Navodimo dva slučaja u kojima zamjena originalnog referentnog biološkog lijeka biosličnim lijekom (ili između lijekova unutar slične grupe) **NIJE** preporučena:

1. **Kada prvotni odabir liječenja, primjerice originalni referentni lijek ili biosličan lijek, izgubi djelotvornost ili dođe do nepodnošljivosti, zamjena lijekom iz iste grupe nije preporučena.** Razlog tome je očekivanje da svi lijekovi unutar iste grupe imaju sličnu kliničku djelotvornost i sigurnost do mjere u kojoj zamjena bolesniku ne donosi dodatnu kliničku korist.
2. **Ako liječnik smatra da zamjena može ugroziti buduće mogućnosti liječenja za bolesnika (npr. drugom biološkom terapijom), zamjena nije preporučena,** iako se malo zna o posljedicama višekratnog izlaganja lijekovima iz iste grupe i posljedica na imunogenost liječenjem biološkom terapijom u budućnosti.



## Provođenje natječaja javne nabave bioloških lijekova<sup>2,5,6,7,8</sup>

Uzimajući u obzir specifičnu složenost izrade i provedbe natječaja javne nabave bioloških lijekova, kako je naglasila Europska zajednica biofarmaceutskih proizvođača lijekova, provedba javne nabave bioloških lijekova trebala bi:

- omogućiti učinkovito praćenje farmakovigilancije, pri čemu bi različiti biološki lijekovi (uključujući proizvode slične biološkima) trebali biti identificirani putem jedinstvenog zaštićenog imena proizvoda
- sadržavati mnogostruke kriterije odabira (uključujući usluge, uređaje, izvrsnost proizvodnje, KLINIČKO ISKUSTVO), a ne isključivo cijenu (temeljeno na lijeku/terapiji koja se razmatra i prilagođenosti tijekom vremena)
- omogućiti dovoljno širok izbor proizvoda (npr. umjesto jednog proizvoda, raznovrsnost bioloških medicinskih proizvoda bi trebala biti dostupna bolesnicima) – NATJEČAJ S VIŠE POBJEDNIKA
- uključiti neovisan znanstveni odbor u proces donošenja odluka (idealni slučaj podrazumijeva sudjelovanje liječnika i bolesnika uz proširenje na ljekarnika), te poštovati i štiti autonomiju kliničkog odabira
- dopustiti nastavak liječenja (npr. odluka o zamjeni ostaje klinička odluka liječnika koji liječi bolesnika) i prepoznati je li lijek još zaštićen patentom kako bi se napravila zabilješka za buduće inovacije u novim terapijama.

Tijela s ugovornim ovlastima (koja sklapaju ugovore) moraju u obzir uzeti članak 284. (stavak 6.) Zakona o javnoj nabavi koji utvrđuje da: „Ako je cijena određene robe ili naknada za određene usluge propisana zakonom ili drugim propisom, javni naručitelj ne smije u postupcima javne nabave koristiti cijenu kao kriterij za odabir ponude.” jer su cijene lijekova u Hrvatskoj regulirane *Pravilnikom o mjerilima i načinu za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvješćivanja o cijenama na veliko*. Također, u skladu s člankom 192. Zakona o lijekovima: „Fizičke i pravne osobe koje imaju dozvolu za promet lijekovima na veliko obvezne su lijekove koji se nalaze na osnovnoj i na dopunskoj listi lijekova Zavoda prodavati po cijenama utvrđenima u skladu s Pravilnikom o mjerilima i načinu određivanja cijena lijekova na veliko te načinu izvješćivanja o njima.”

**Zaključno, u procesu natječaja za lijekove, a vezano za Zakon o javnoj nabavi, odluka o dobitniku tendera može se temeljiti isključivo na ponuđenoj vrijednosti prema definiranim kriterijima kvalitete, a ne na cijeni određenog lijeka.**



## Zaključak

Bioslični lijekovi mogu stvoriti prostor za inovacije u liječenju i poduprijeti održivost zdravstvenog sustava. Velike društvene evolucije (starenje društva, kronične bolesti) povećavaju pritisak na održivost zdravstvenog sustava u Hrvatskoj, ali i u cijeloj Europi.

Primjena biosličnih lijekova mogla bi, uz ostale proceduralne mjere, generirati uštede koje bi zatim omogućile daljnje ulaganje financijskih sredstava u pronalazak inovativnih lijekova. Takva bi se politika trebala provoditi s obzirom na načela koja bi uvijek trebala biti uzeta u obzir pri izradi i provedbi proceduralnih mjera, kao što su kontinuitet liječenja bolesnika i uloga liječnika kao donositelja odluka.

Liječnik je ključna osoba za procjenu bolesnika, bolesti i lijeka pri odlučivanju treba li i kako zamijeniti biološki lijek koji bolesnik prima u tom trenutku, drugim biosličnim lijekom. Radi toga, liječnik bi trebao zadržati samostalnost u donošenju odluke te imati neograničen izbor lijekova za propisivanje. Liječnik bi trebao procijeniti razinu rizika pri zamjeni biološke terapije u svakom pojedinom slučaju i povezanih nesigurnosti pri zamjeni te dostupnost dokaza o sigurnosti takve zamjene. Kada liječnici razmišljaju o zamjeni terapije, važno je uzeti u obzir povijest bolesti bolesnika te da se zamjene pažljivo bilježe u bolesničkoj dokumentaciji, kao i zaštićeno ime i serijski broj propisanih i primijenjenih lijekova.

Također, kada razmišljaju o zamjeni, liječnici bi trebali biti dobro informirani o lijeku te o svemu potpuno obavijestiti bolesnika na njemu razumljiv i prihvatljiv način, a zdravstveni radnici (liječnik, medicinska sestra, ljekarnik) trebali bi pažljivo pratiti promjene i bilježiti svaki štetni događaj.

Učinkovit sustav farmakovigilancije (PV) bioloških lijekova je važan, pogotovo kada je dostupno više mogućnosti liječenja. Praćenje lijekova je ključno za biološke lijekove, čak i više od drugih lijekova, radi potencijalnih imunogenih učinaka, kroz ciklus propisivanja, primjene, bilježenja i izvještavanja o biološkim lijekovima. Kako bi se to postiglo, mjere za identifikaciju lijekova pod zaštićenim imenom i serijskim brojem potrebne su i u pravilnicima i u praksi. Ipak, veći dio tog truda je na učinkovitom PV sustavu te na sigurnim praksama izvještavanja ne samo regulatornih tijela, nego i zdravstvenih djelatnika, bolesnika te šire javnosti.



Hrvatsko udruženje inovativnih proizvođača lijekova **IF!** (Inovativna farmaceutska inicijativa) već 23 godine okuplja i predstavlja 23 inovativne farmaceutske kompanije koje zapošljavaju 812 djelatnika i osiguravaju gotovo 60 % lijekova u Hrvatskoj. Udruga je član EFPIA – Europskog udruženja inovativnih farmaceutskih kompanija i udruženja sa sjedištem u Bruxellesu. Detaljnije informacije mogu se naći na web stranici [www.ifi.hr](http://www.ifi.hr)

Članice IFI:

*AbbVie d.o.o., Amgen, Astellas d.o.o., AstraZeneca d.o.o., Bayer d.o.o., Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o., Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o., Eli Lilly and Company, GE Healthcare, Glaxosmithkline d.o.o., Johnson&Johnson S.E.d.o.o., Lundbeck Croatia d.o.o., Medis Adria d.o.o., Merck d.o.o., Merck Sharp & Dohme d.o.o., Novartis Hrvatska d.o.o., Novo Nordisk Hrvatska d.o.o., Pfizer Croatia d.o.o., Roche d.o.o., Sanofi-Aventis Croatia d.o.o., Servier Pharma d.o.o., Shire d.o.o. i Takeda Pharmaceuticals d.o.o.*



IF! - Inovativna farmaceutska inicijativa, Kralja Zvonimira 2/1, 10 000 Zagreb; tel: +385 1 4552 100; fax: +385 1 4552 505  
OIB: 46481564981; IBAN: HR4923600001101417998 (Zagrebačka banka)

## LITERATURA

1. EBE, EFPIA, IFPMA; Considerations for physicians on switching decisions regarding biosimilars, March, 2017  
<http://www.efpia.eu/mediaroom/384/43/EBE-EFPIA-and-IFPMA-have-today-launched-a-position-paper-entitled-Considerations-for-physicians-on-switching-decisions-regarding-biosimilars>
2. American Chamber of Commerce in Croatia; Using Public Procurement to Improve Healthcare Services in Croatia, April 2016  
<http://www.amcham.hr/pages/menuld:53/pageId:68>
3. French Biosimilar Law – No generics-style substitution policy  
<http://www.ebe-biopharma.eu/>
4. European Commission: What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products, Consensus Information Paper 2013.  
<http://www.medicinesforeurope.com/2015/02/22/test-article-p/>
5. Zakon o javnoj nabavi, NN 120/2016, članak 284.
6. Zakon o lijekovima, NN 76/2013; članak 192.
7. Bylaw on the criteria and mode for determining of medicines prices and reporting.
8. Pozicija inovativne farmaceutske inicijative: Zašto lijekovi ne potpadaju pod Zakon o javnoj nabavi, 2017.

