Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

ODREĐIVANJE MEĐUSOBNE ZAMENLJIVOSTI LEKOVA – KRITERIJUMI, POSTUPAK, IZAZOVI

Mladen Bogdanović, dipl.farm.spec.
ALIMS, Nacionalni centar za informacije o lekovima i medicinskim sredstvima
11.10.2019. Kragujevac

SADRŽAJ

- Uvod
- Regulativa
- Postupak
- Izazovi
- Iskustva iz sveta
- Zaključak

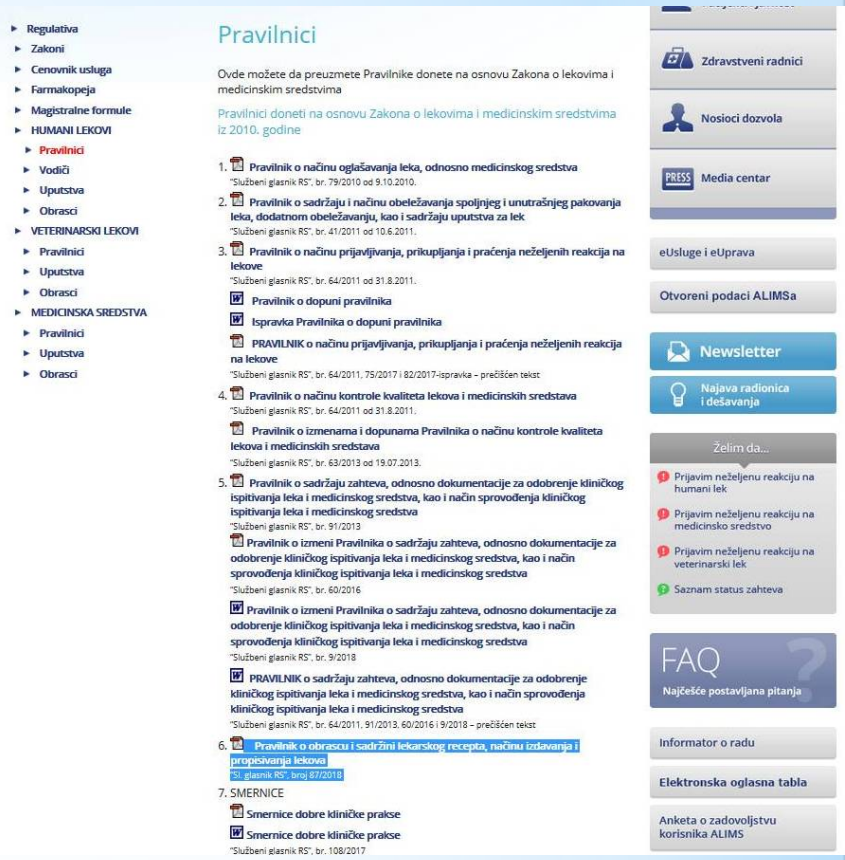
* UVOD

* Međusobno zamenljivih lekovi:
  - Generički lekovi?
  - Hemijske paralele?
  - Terapijske paralele?
  - Biosimilari?
  - …?
* Tržište lekova Republike Srbije
  - Rastuće potrebe, limitirani budžeti
  - Nestašice lekova
  - Vanredne situacije (ranitidin, HCTZ…)
  - Odsustvo originatora (meropenem, kapecitabin…)
* E-recepti i interne “liste paralelnih lekova” apoteka i A.U.
* Prvi put u Republici Srbiji: **lista međusobno zamenljivih lekova**

*REGULATIVA

*PRAVNI OSNOV

* Pravilnik o obrascu i sadržini lekarskog recepta, načinu izdavanja i propisivanja lekova (*"Sl. glasnik RS", br. 74/2018 i 87/2018*)
* objavljen 05.10.2018.godine, stupio na snagu **13.10.2018.**godine
* Precizno definisani kriterijumi
* Svrha međusobne zamenljivosti lekova je **da se omogući supstitucija** onih lekova koji se smatraju međusobno zamenljivim (Prilog 3. Pravilnika).
* Svrha određivanja zamenljivosti lekova:
  - **ušteda**, odnosno racionalno korišćenje sredstva zdravstvenog osiguranja,
  - **obezbeđivanje kontinuiteta snabdevanja** tj. obezbeđivanja lekova iz obaveznog zdravstvenog osiguranja u okolnostima kada ne postoji kontinuirano, dovoljno ili je došlo do prestanka snabdevanja određenim lekom koji se nalaze na listi zamenljivih lekova.
  - **bolje snabdevanje celog tržišta Republike Srbije**, odnosno farmaceutska zaštita građana koji plaćaju lekove iz sopstvenih sredstava.



*OSNOVNE ODREDBE

* **Stručni podaci koje sadrži recept** su: 1) ime propisanog leka, farmaceutski oblik i jačina leka; 2) količina propisanog leka (broj originalnih pakovanja leka); 3) količina izdatog leka (broj originalnih pakovanja leka); 4) doziranje i način upotrebe leka; … 8) **zamenljivost leka iz člana 10. st. 1. i 2.** ovog pravilnika;… (Čl.5 Pravilnika)
* Čl.10 Pravilnika:
  - Recept **može da sadrži i napomenu za mogućnost zamene** leka u skladu sa ovim Pravilnikom.
  - Ako zamena propisanog leka odgovarajućim međusobno zamenljivim lekom može da dovede do **klinički značajnih razlika** u efikasnosti leka ili se lek ne može na bezbedan način zameniti istim lekom drugog proizvođača, odnosno nosioca dozvole za lek, propisani lek **ne može da se zameni** tim lekom, što **lekar označava na receptu**.
* Lekar na odgovarajući način informiše pacijenta o propisanom leku i **obaveštava ga o mogućnosti zamene** drugim međusobno zamenljivim lekom, kao **i razlici u participaciji** koju pacijent plaća (Čl.11 Pravilnika).

*OSNOVNE ODREDBE

Izdavanje međusobno zamenljivog leka (Čl. 24 Pravilnika)

* Ako apoteka ne raspolaže propisanim lekom, farmaceut može da izda međusobno zamenljiv lek **samo ukoliko pacijent, nakon dobijenog objašnjenja od strane farmaceuta, pristane** na predloženu zamenu.
* Lek može da se zameni međusobno zamenljivim lekom bez konsultacije sa lekarom uz pristanak pacijenta, **ako lekar na receptu nije označio da zamena nije dozvoljena rečima "NE ZAMENJUJ"**.
* Svaka zamena leka mora da se označi na receptu.
* U slučaju izdavanja međusobno zamenljivog leka **farmaceut daje korisniku jasna, a po potrebi i kratka pismena uputstva o upotrebi** leka.

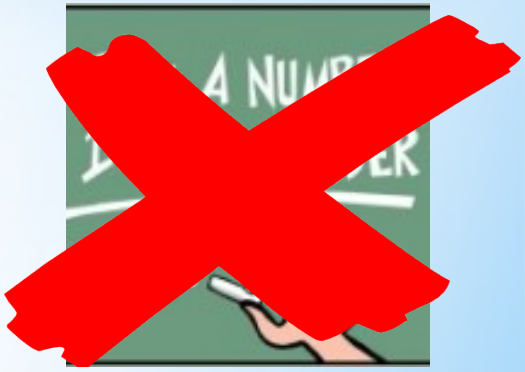
Izdavanje međusobno zamenljivog leka (Prilog 3. Pravilnika)

* Međusobno zamenljivi lek može se izdati **samo ukoliko to ne predstavlja dodatni trošak za pacijenta ili zdravstveni sistem**, kao i **ukoliko time nije ugrožena bezbednost** pacijenta.

*KRITERIJUMI ZA ZAMENLJIVOST

*Međusobno zamenljivi su lekovi koji:

1) imaju isti **kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci**;
2) imaju isti **farmaceutski oblik**;
3) imaju isti **način primene**;
4) **ne sadrže više od dve aktivne supstance**.



*DETALJNI KRITERIJUMI

Kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci

Mora da bude **isti**. Različite soli, estri, etri, izomeri, miksture izomera, kompleksi ili derivati aktivne supstance smatraju se istom aktivnom supstancom, osim ukoliko ne postoje značajne razlike u svojstvima u odnosu na bezbednost i efikasnost.

Farmaceutski oblik

Mora da bude **isti ili približan**(različite farmaceutske forme sa trenutnim (brzim) oslobađanjem predstavljaju isti farmaceutski oblik, npr. tablete i kapsule).

Način primene

Mora da bude **isti**.

Bioevaluabilnost

Za generički lek mora da bude **pokazana bioekvivalentnost** u odnosu na referentni lek. Kada postoji razlika u bioevaluabilnosti koje je od kliničkog značaja u pogledu efikasnosti, lekovi ne mogu da budu međusobno zamenljivi

Broj aktivnih supstanci

Koncept međusobne zamenljivosti odnosi se samo na lekove koji sadrže **dve ili manje aktivnih supstanci**.

Medicinsko sredstvo

Proizvodi koji se **primenjuju posredstvom medicinskog sredstva, a postoje značajne razlike u uputstvima za njihovu upotrebu, nisu međusobno zamenljivi**.

Biološki lekovi

Koncept zamenljivosti **ne odnosi se na biološke lekove**.

Bezbedna supstitucija

Pojedini proizvodi ne mogu da se smatraju međusobno zamenljivim, jer se ne mogu bezbedno supstituisati. U takvim **slučajevima odluke o supstituciji moraju da se donose za svaki slučaj pojedinačno**

- lekovi sa malom terapijskom širinom
- lekovi sa modifikovanim oslobađanjem
- transdermalni proizvodi sa različitim načinima primene...

*LISTA ZAMENLJIVIH LEKOVA

* Shodno odredbama Pravilnika, **listu zamenljivih lekova objavljuje Agencija na svojoj internet stranici**

1) stavljanjem leka na listu zamenljivih lekova, **Agencija potvrđuje da je lek zamenljiv sa drugim lekovima navedenim u toj grupi zamenljivih lekova**
2) međusobno zamenljivi lekovi **nalaze se u istoj grupi na listi**.

   Lekovi koji sadrže istu aktivnu supstancu u istoj jačini, istom farmaceutskom obliku i primenjuju se istim putem tj. na isti način nalaze se u jednoj grupi;

3) na listi se mogu naći **isključivo lekovi za koje je u Republici Srbiji izdata dozvola** za lek, a svi lekovi koje sa liste **ne moraju biti i u prometu u svakom momentu**;

   Lekovi za koje u Republici Srbiji nije izdata dozvola za lek ne nalaze se na ovoj listi odnosno ne mogu biti razmatrani kao međusobno zamenljivi ili nezamenljivi

4) Lekovi čiji je **režim izdavanja bez recepta ne nalaze se na ovoj listi**.

   Ako je za isti lek istog proizvođača, odnosno nosioca dozvole za lek izdato **više dozvola za lek sa različitim režimom izdavanja i različitim indikacijama**, odredbe Pravilnika odnose se **samo na onu veličinu pakovanja tj. onu dozvolu za koju je odobren režim izdavanja na recept**

5) Lekar **nije u obavezi da lek propiše kao zamenljiv** ako iz opravdanih razloga smatra da to za pacijenta nije klinički opravdano. U tom slučaju, na samom receptu **pored reči "ZAMENjUJ" lekar označava polje "NE"**.

   U tom slučaju zamena je moguća **jedino uz saglasnost lekara** tj., uz obaveštavanje lekara i promenu zaštićenog imena propisanog leka.

*POSTUPAK

* POSTUPAK STAVLjANjA LEKA NA LISTU ZAMENLjIVIH LEKOVA

* **Agencija** stavlja lek na listu međusobno zamenljivih lekova u skladu sa odredbama Pravilnika
* Na **predlog Ministarstva zdravlja** i **Republičkog fonda** za zdravstveno osiguranje:
  - Da bi se ostvarila svrha potencijalnih ušteda po pacijenta i zdravstveni sistem, Ministarstvo zdravlja ili Republički fond za zdravstveno osiguranje **mogu da predlože Agenciji pisanim putem da prioritetno odredi zamenljivost** za one lekove tj. INN-ove **koji potencijalno mogu da u najvećoj meri ostvare planirane uštede**.
  - Ako može da dođe do nedovoljnog, neredovnog ili obustave **snabdevanja tržišta**, na predlog Ministarstva zdravlja ili Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje **Agencija može prioritetno razmatrati zamenljivost tog leka lekovima istog INN-a koji imaju dozvolu** za lek u Republici Srbiji.
* Takođe, **nosilac dozvole za lek može da podnese zahtev za utvrđivanje zamenljivosti Agenciji**, za lek za koji je Agencija izdala dozvolu za lek u skladu sa Pravilnikom.

* POSTUPAK STAVLjANjA LEKA NA LISTU ZAMENLjIVIH LEKOVA

* Ako za lek određenog INN-a, farmaceutskog oblika, jačine i načina primene Agencija utvrdi da pripada grupi međusobno zamenljivih lekova na listi zamenljivih lekova, **o tome obaveštava pisanim putem nosioca dozvole za lek**.

  Ako nosilac dozvole smatra **da ne ispunjava kriterijume za zamenljivost** propisane ovim prilogom o tome bez odlaganja obaveštava Agenciju. Agencija procenjuje mišljenje nosioca dozvole za lek i odlučuje o ispunjenosti kriterijuma za zamenljivost leka u skladu sa Prilogom 3 Pravilnika.

* Prilikom procene zahteva za izdavanje, obnovu, izmene, odnosno dopune, kao i izdavanje **dozvole** na neograničeno vreme, ako lek istog INN-a, farmaceutskog oblika, jačine i načina primene već postoji na listi zamenljivih lekova, odnosno **ako Agencija utvrdi da je taj lek zamenljiv sa lekom za koji je izdata dozvola za lek o tome obaveštava predlagača**.

  Prilikom sledećeg redovnog ažuriranja liste zamenljivih lekova, ovaj lek stavlja se na listu zamenljivih lekova.

* IZMENE I DOPUNE LISTE ZAMENLjIVIH LEKOVA

* Listu zamenljivih lekova **Agencija objavljuje na svojoj internet stranici nakon svake izmene**, odnosno:

  1) nakon utvrđivanja grupe ili grupa međusobno zamenljivih lekova **na zahtev nadležnog ministarstva**;

  2) nakon utvrđivanja grupe ili grupa međusobno zamenljivih lekova **na predlog Ministarstva zdravlja ili Republičkog fonda** za zdravstveno osiguranje;

  3) nakon utvrđivanja grupe ili grupa međusobno zamenljivih lekova **na zahtev nosioca dozvole** za lek;

  4) **nakon izdavanja dozvole** za lek za lek koji se ne nalazi ne listi zamenljivih lekova, **nakon prestanka dozvole** za lek.

* **Administrativne izmene** liste zamenljivih lekova koje obuhvataju promene imena nosioca dozvole za lek, naziva proizvođača, izmene zaštićenog imena, odnosno imena leka, ispravka tehničkih greški i slično, **objavljuju se uz naredno ažuriranje liste**, kao i **uklanjanje onih lekova za koje dozvola za lek nije obnovljena** u skladu sa zakonom.

* U slučajevima **kada podaci farmakovigilance pokazuju da se međusobno zamenljivi lekovi sa liste zamenljivih lekova ne mogu bezbedno zamenjivati u kliničkoj praksi, Agencija briše taj lek ili grupu lekova sa liste** zamenljivih lekova.

  obaveštenje opštoj i stručnoj javnosti sadrži i podatak da li se taj lek nalazi na listi zamenljivih lekova, kao i da li je mera doneta iz razloga kvaliteta ili bezbednosti leka.

*IZAZOVI

*IZAZOVI

* Novi pojmovi i nadležnosti ALIMS definisane zakonom
  - periodičnost redovnog ažuriranja liste?
  - rokovi za odlučivanje po zahtevu?
* Specifične grupe lekova (parenteralni, dermalni, oftalmici...)?
* Lista lekova uske terapijske širine?
* Bolničke apoteke?
* Praktična primena liste MZL
  - umrežavanje A.U., Fonda
  - dostupnost lekarima

*IZAZOVI

* Izrada **novog operativnog sistema** ALIMS-a
* Nakon filtriranja po zadatim kriterijumima **neophodna "case by case" procena**
* Interne procedure ALIMS

  ažuriranje liste (redovno/vanredno), tehnički detalji podnošenja zahteva, neophodna dokumentacija...
* Uticaj **varijacija tipa IB i II** (izmena SmPC/PIL-a)
* Prva lista MZL: Jan 2020 (?)

*ISKUSTVA IZ SVETA

*ISKUSTVA IZ SVETA

* Region? Bogatiji zdravstveni sistemi?
* Prilično oskudna
* Nedostatak jedinstvene liste
* Dugo najavljivano ali nije zaživelo
* Rastući troškovi zdravstvene zaštite > pristupačnije opcije (promocija generike?)

*ISKUSTVA IZ SVETA: EMA

Interchangeability of generics

Truus Janse-de Hoog
Staff member MEB, Chair CMDh
Zagreb, 14 June 2011

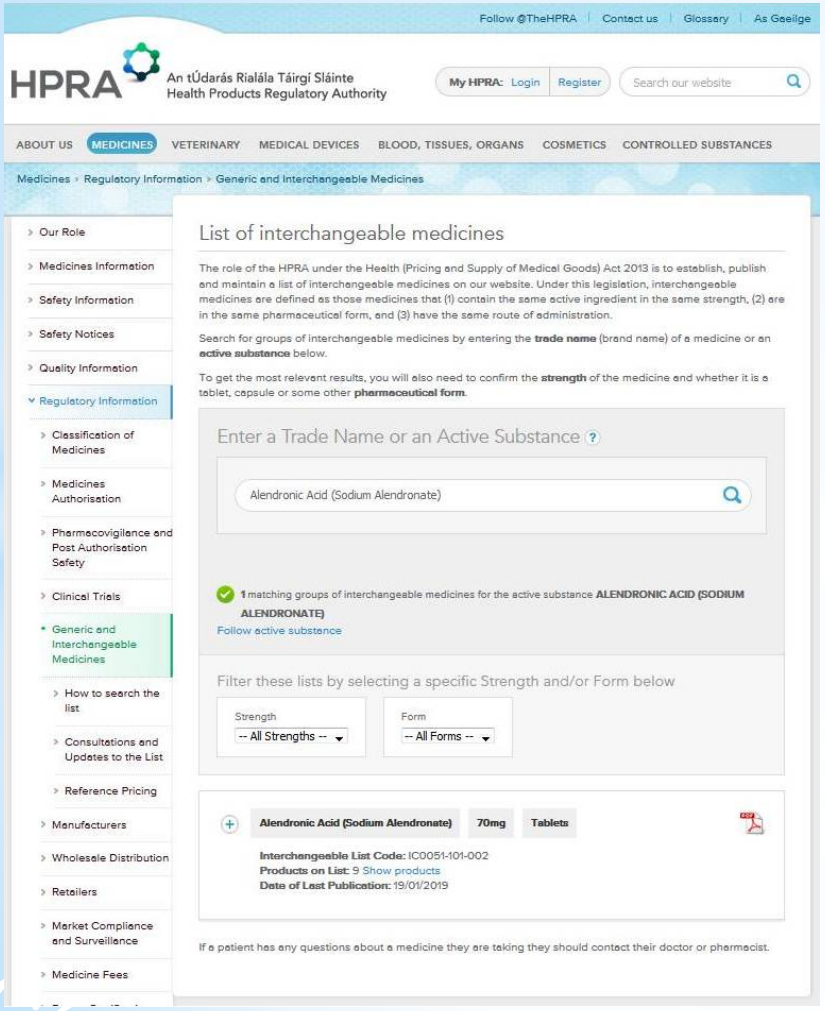
Are all generics interchangeable?

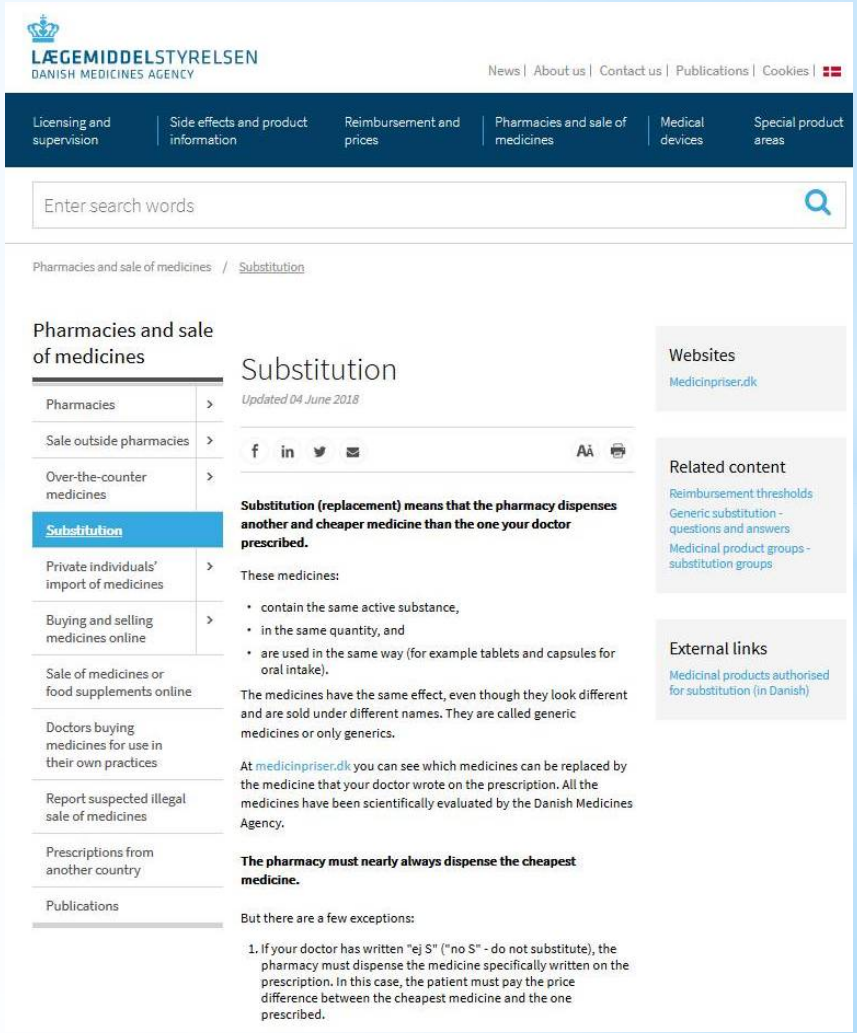
- Concept of substitution is based on experience with immediate release formulations
- It has worked well in the past and can still be applied

However:

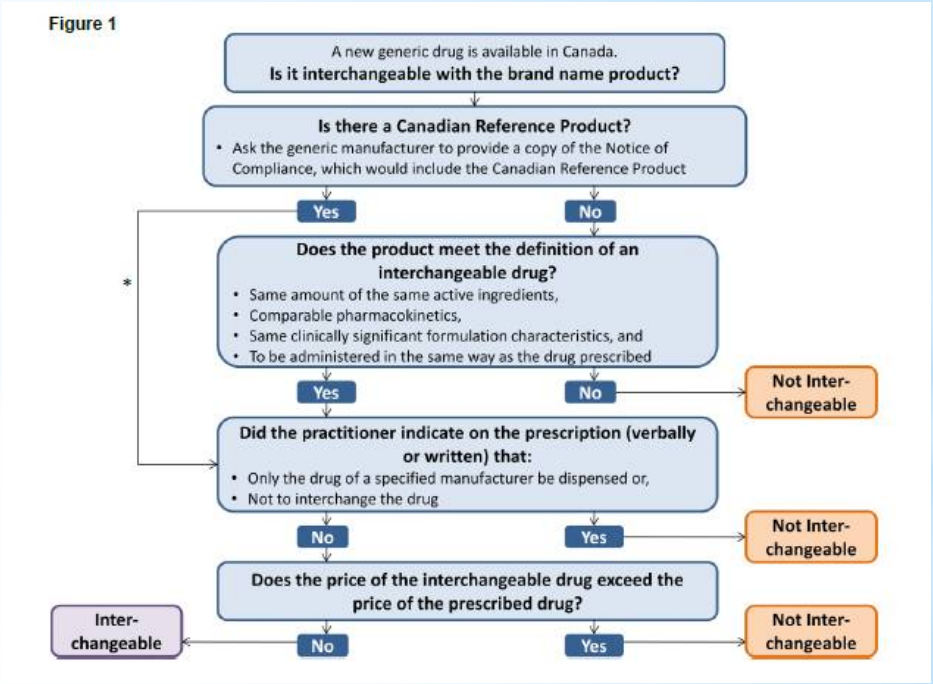
- More complex formulations such as liposomal packaging of doxorubicine come to the market
- Products with different mechanism for modified release formulations are on the market
- Biosimilar products are on the market
- Locally applied products (inhalers, nasal sprays)
- Not all products with same active substance are generics (hybrid applications, well established use applications)

*ISKUSTVA IZ SVETA: IRSKA, DANSKA

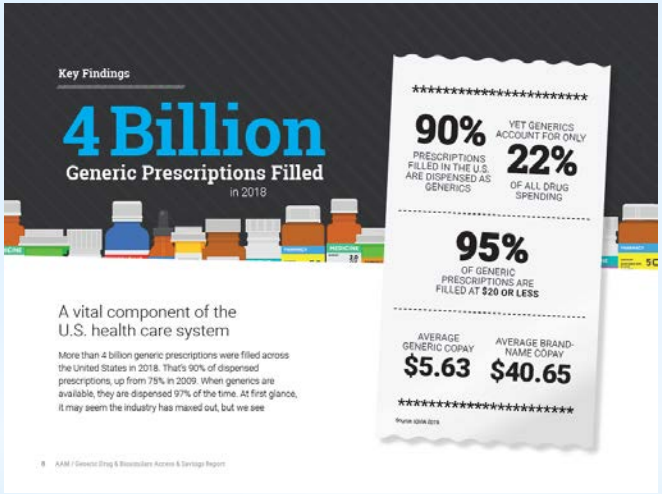




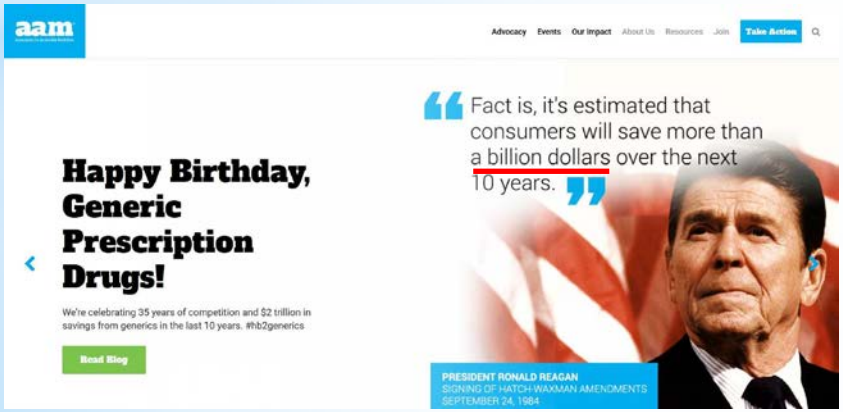
*ISKUSTVA IZ SVETA: RUSIJA, KANADA



*ISKUSTVA IZ SVETA: USA



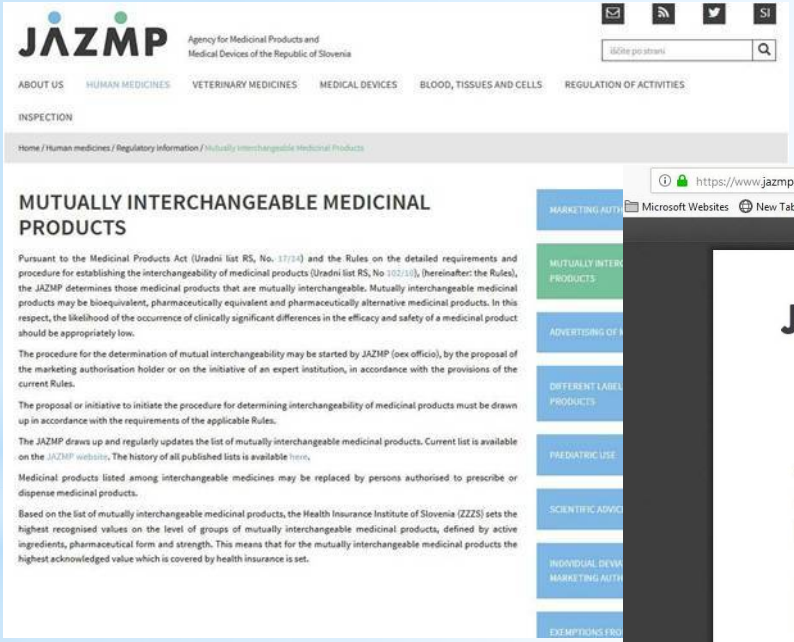
* 1984: 12% recepata
* 2000: 44% recepata
* 2009: 75% recepata
* 2018: **90%** recepata!

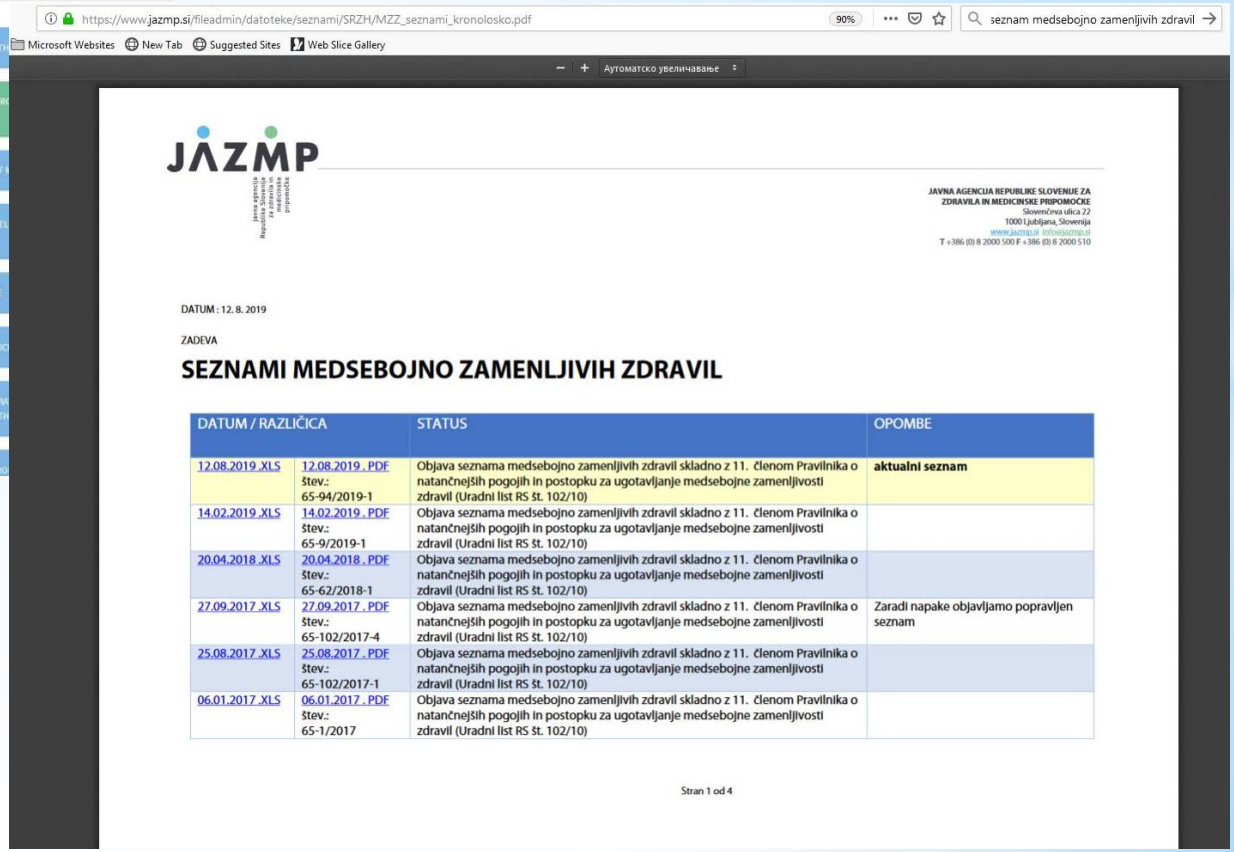


Association for Accessible Medicines (AAM) U.S. report 2019

Center for Drug Evaluation & Research U.S. Food & Drug Administration

*ISKUSTVA IZ REGIONA





DATUM / RAZLIČICA		STATUS	OPOMBE
12.08.2019 .XLS	12.08.2019 . PDF številka: 65-94/2019-1	Objava seznama medsebojno zamenljivih zdravil skladno z 11. členom Pravilnika o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS št. 102/10)	**aktualni seznam**
14.02.2019 .XLS	14.02.2019 . PDF številka: 65-9/2019-1	Objava seznama medsebojno zamenljivih zdravil skladno z 11. členom Pravilnika o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS št. 102/10)	
20.04.2018 .XLS	20.04.2018 . PDF številka: 65-62/2018-1	Objava seznama medsebojno zamenljivih zdravil skladno z 11. členom Pravilnika o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS št. 102/10)	
27.09.2017 .XLS	27.09.2017 . PDF številka: 65-102/2017-4	Objava seznama medsebojno zamenljivih zdravil skladno z 11. členom Pravilnika o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS št. 102/10)	Zaradi napake objavljamo popravljen seznam
25.08.2017 .XLS	25.08.2017 . PDF številka: 65-102/2017-1	Objava seznama medsebojno zamenljivih zdravil skladno z 11. členom Pravilnika o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS št. 102/10)	
06.01.2017 .XLS	06.01.2017 . PDF številka: 65-1/2017	Objava seznama medsebojno zamenljivih zdravil skladno z 11. členom Pravilnika o natančnejših pogojih in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS št. 102/10)	

*ZAKLJUČAK

*ZAKLJUČAK

* Međusobna zamenljivost lekova je veoma kompleksno pitanje
* Lista MZL je način da se ovo pitanje efikasno reši
* Opravdana i adekvatna zamena može ostvariti značajne uštede i racionalnije korišćenje sredstava zdravstvenog osiguranja
  - bolja snabdevenost tržišta lekovima
  - kontinuitet snabdevanja
  - preusmeravanje sredstava ka novim lekovima i terapijama
* Efikasnija i bolja zdravstvena zaštita stanovništva u Republici Srbiji

*HVALA NA PAŽNJI!