

MEDSEBOJNA ZAMENLJIVOST ZDRAVIL

Momir Radulović

JAVNA AGENCIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA ZDRAVILA IN
MEDICINSKE PRIPOMOČKE



Osebna izkaznica



- 38 let, rojen v Mariboru



- Živel in delal v teh državah



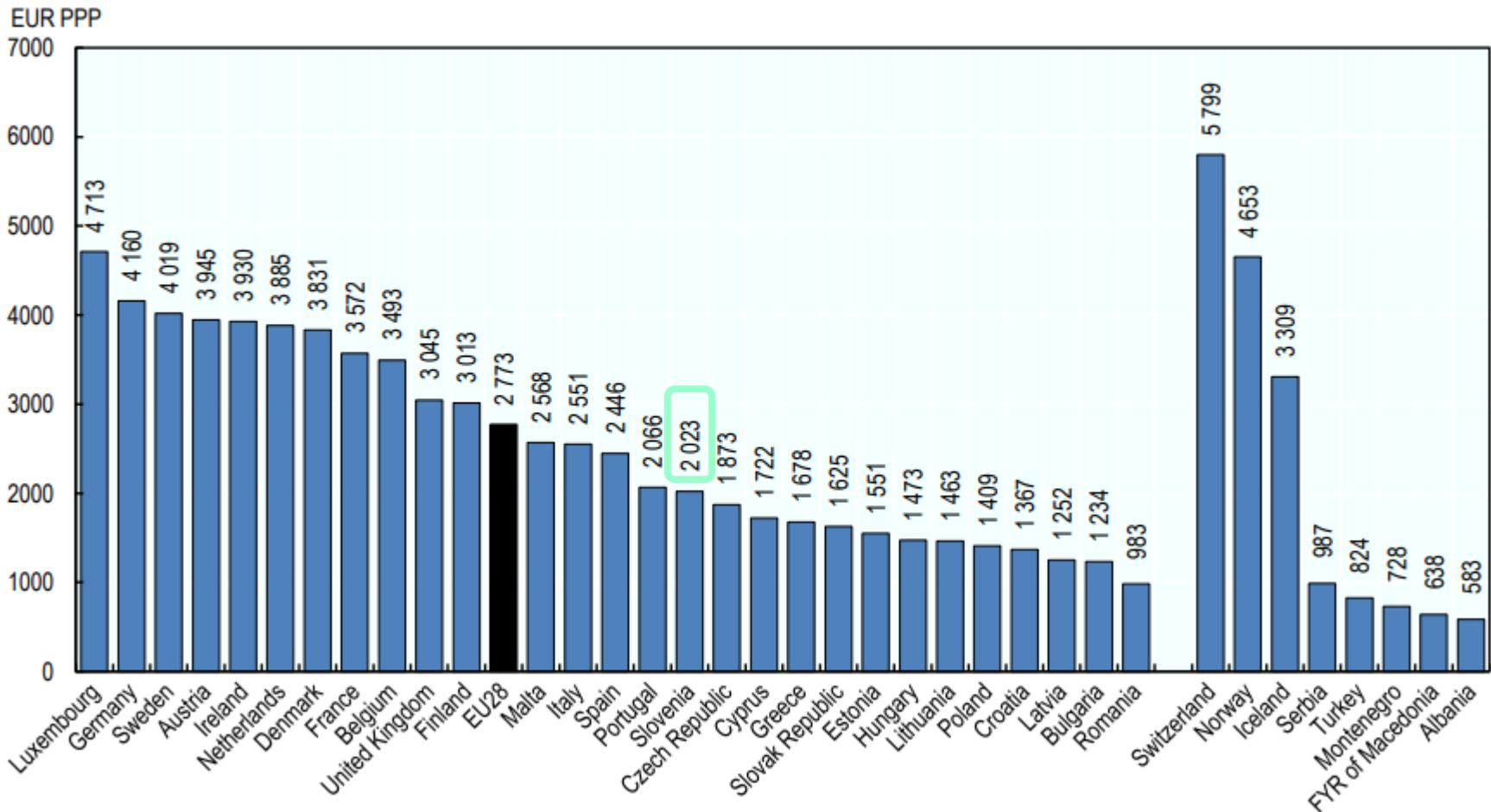
- Odgovoren za področje dela v več kot 10 državah (na regionalnih pozicijah)



Health care expenditures per capita in 2017 in EUR PPP



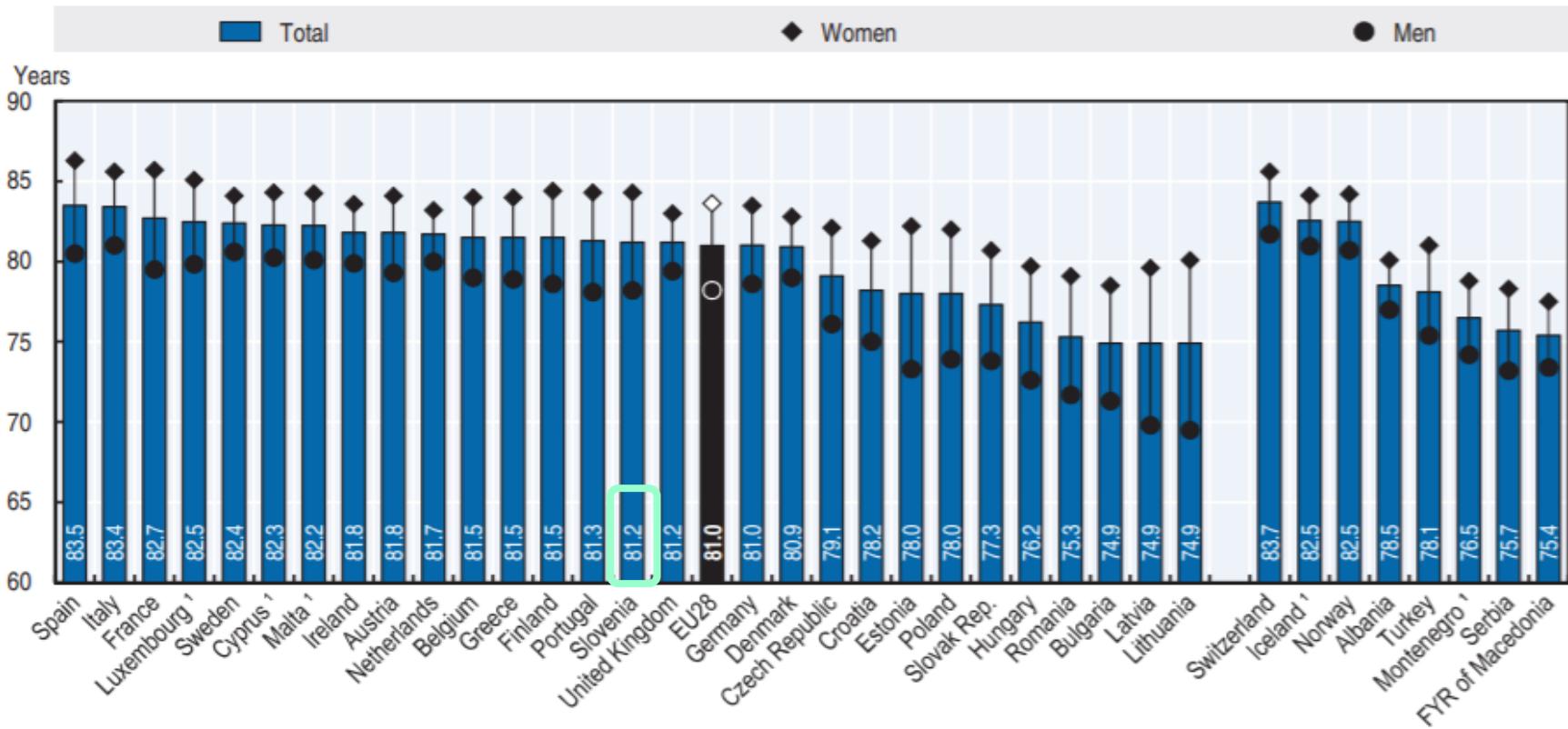
Health expenditure per capita, 2017 (or nearest year)



Life expectancy at birth



3.1. Life expectancy at birth, by gender, 2016



1. Three-year average (2014-16).

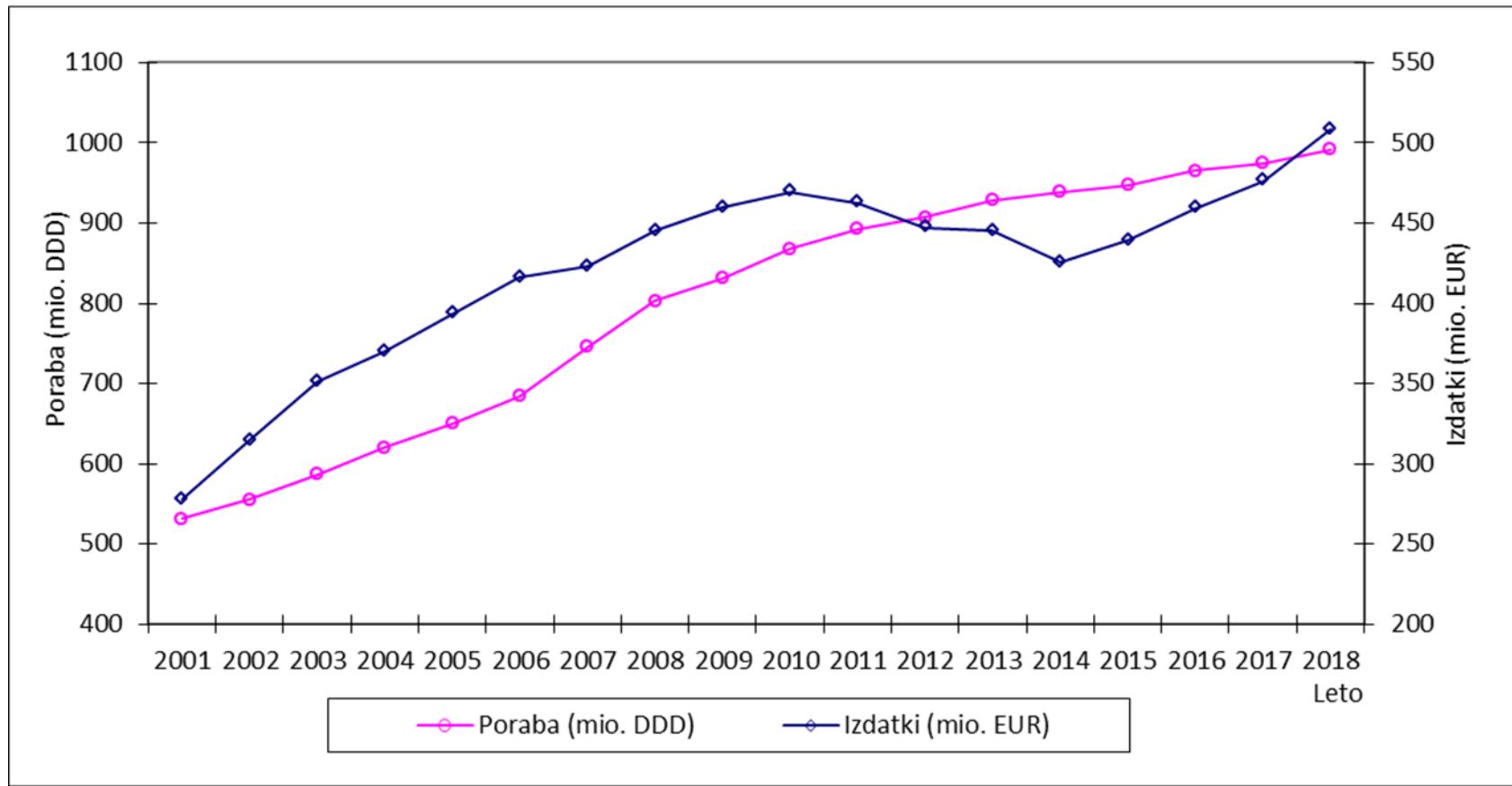
Source: Eurostat Database.

Some data on medicines



	2018
No. of reimbursed prescription drugs (No. of INN)	3.043 (793)
No. of prescriptions per capita (92% e-presrciptons)	8,4
No. of packs per capita	19,2
Compulsory HI expenditures for prescription drugs per capita	156 €
Compulsory + co-insurance exp. for prescription drugs per capita	246 €
Compulsory + co-insurance exp. for infusion drugs (list A +B) per capita	57 €

Slo Rx market in value and DDD 2001 - 2018



Začetki liste medsebojno zamenljivih zdravil



- **2003** – Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke uvede sistem medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo na podlagi Zakona o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZMP)
 - **10. oktober 2003:** v Uradnem listu RS, št. 97/03 objavljen prvi uradni seznam medsebojno zamenljivih zdravil / Sklep z veljavnostjo 6 mesecev od 1. 11. 2003 / pribl. 40 učinkovin in 230 zdravil:
 - Razvrščena večina farmacevtskih oblik, z določenimi izjemami (npr. transdermalni obliži, kapljice za oko, inhalatorne farmacevtske oblike).
 - Večinoma na seznam vključene trdne peroralne farmacevtske oblike z izjemo antipsihotikov.
- Sklep o določitvi medsebojno zamenljivih zdravil izdan na podlagi mnenja stalne Komisije za zdravila (dokazana bistvena podobnost) vključuje zdravila z veljavnim dovoljenjem za promet na dan 29.7.2002 (enaka učinkovina, enaka jakost, ‘enaka’ farm. oblika, dokazana bioekvivalenca).
- Definicija ‘bistvene podobnosti’ podana v zakonodaji s področja zdravil 1999 (ZZMP) ter takrat veljavni smernici EMA o bioekvivalenci.

Veljavna zakonodaja (1)



2014 – Zakon o zdravilih ZZdr-2: 19. člen

- Medsebojno zamenljiva zdravila za uporabo v humani medicini so tista, ki jih JAZMP **določi** in **objavi** kot primerna za medsebojno zamenjavo, pri čemer upošteva, da mora biti pri teh zdravilih verjetnost nastanka klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti ustrezno nizka ozziroma zanemarljiva.
- Odločitev bazira na:
 - ugotavljanje skupnih ali primerljivih lastnosti zdravil,
 - upoštevanje dovoljenja za promet z zdravilom,
 - vključevanje sodobnih spoznanj in izsledkov biomedicinske znanosti in stroke,
 - farmakovigilančne podatke.

Veljavna zakonodaja (2)



Medsebojno zamenjevanje zdravil opravljajo zdravniki ali farmacevti v lekarni, v skladu s predpisi:

- Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini

Če zdravnik **ne** želi, da se na recept, na katerega je predpisal zdravilo, izda drugo ustrezeno zdravilo s seznama medsebojno zamenljivih zdravil, mora to označiti z besedami "**Ne zamenjuj!**".

Zdravnik sme prepovedati zamenjavo le, kadar bi ta lahko ogrozila uporabnikovo zdravje ali varnost.

Pogoji za medsebojno zamenljivost zdravi – Pravila igre



Medsebojno zamenljiva zdravila so lahko **bioekivalentna zdravila**, ki so **farmacevtsko ekvivalentna** ali **farmacevtsko alternativna zdravila**.

Ob tem se upošteva, da mora biti verjetnost nastanka klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti ustrezno majhna oziroma zanemarljiva.

- **Bioekivalentni** sta zdravili, ki vsebujeta isto učinkovino, če sta farmacevtsko ekvivalentni ali sta farmacevtsko alternativni in **sta njuni biološki uporabnosti (hitrost in obseg) po aplikaciji enakega molarnega odmerka v sprejemljivih in vnaprej določenih mejah**, ki zagotavljajo primerljive lastnosti teh dveh zdravil v pogojih *in vivo*, t.j. podobnost v smislu njune varnosti in učinkovitosti.
- Bioekvivalenca je opredeljena v veljavnem besedilu navodila Evropske agencije za zdravila »Guideline on the investigation of bioequivalence« (opravljena BEQ ali BCS waiver)
npr. INN esomeprazol: Nexium, AstraZeneca in Espela, Krka

Pogoji za medsebojno zamenljivost zdravi – Pravila igre



Medsebojno zamenljiva zdravila so lahko **bioekivalentna zdravila**, ki so **farmacevtsko ekvivalentna** ali **farmacevtsko alternativna zdravila**.

Ob tem se upošteva, da mora biti verjetnost nastanka klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti ustrezno majhna oziroma zanemarljiva.

- **farmacevtsko ekvivalentni** sta zdravili, če imata enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovin v isti farmacevtski obliki in ustreznata istim ali primerljivim standardom. Farmacevtska ekvivalenca ne pomeni vedno, da sta zdravili tudi bioekivalentni, **ker lahko razlike v pomožnih snoveh oziroma postopku izdelave vodijo do hitrejšega ali počasnejšega raztopljanja oziroma absorpcije učinkovine, ki sodijo v BCS razred I, npr. paracetamol, levetiracetam, pregabalin);**

Pogoji za medsebojno zamenljivost zdravi – Pravila igre



Medsebojno zamenljiva zdravila so lahko **bioekivalentna zdravila**, ki so **farmacevtsko ekvivalentna** ali **farmacevtsko alternativna zdravila**.

Ob tem se upošteva, da mora biti verjetnost nastanka klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti ustrezno majhna oziroma zanemarljiva.

- **farmacevtsko alternativna** zdravila so zdravila, ki vsebujejo različne soli, estre, etre, izomere, zmesi izomerov, komplekse ali derivate aktivnega dela učinkovine, ali se razlikujejo v farmacevtski obliki ali jakosti npr. **Bioprexanil** (INN: argininijev perindoprilat), **Servier in Prenessa** (INN: perindoprilijev erbuminat), Krka).

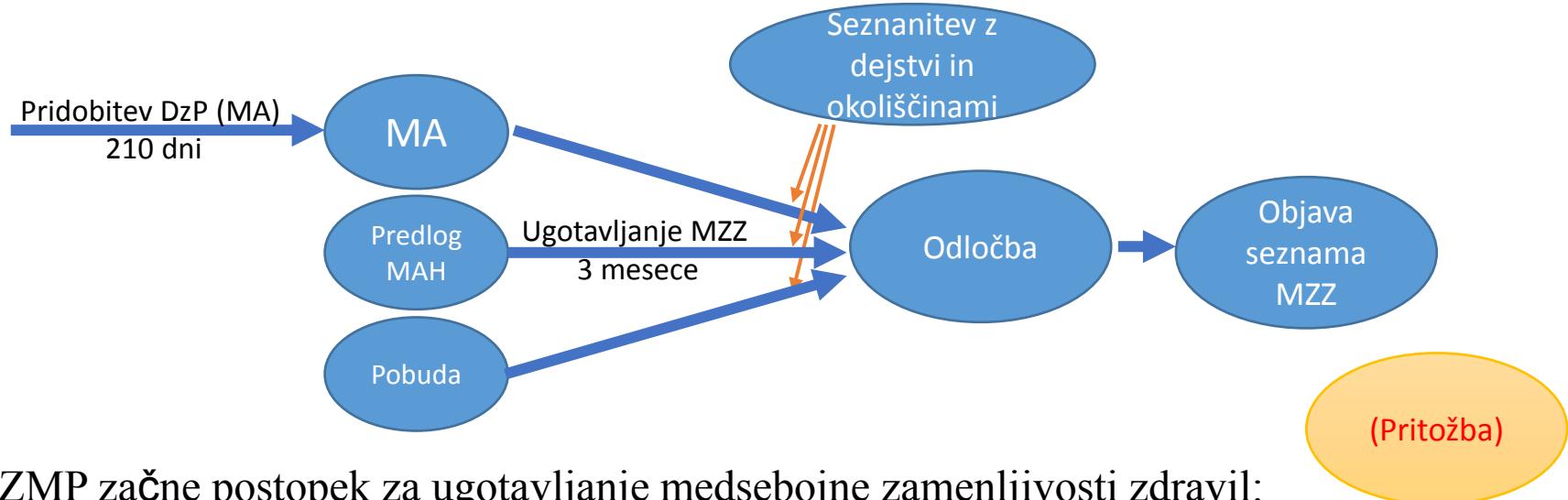


Zdravila, ki niso medsebojno zamenljiva



Zdravila z ozkim terapevtskim oknom , za specifično terapevtsko področje ali drugo posebno tveganje , ki bi nastalo zaradi medsebojnega zamenjevanja zdravil	Pomembne razlike v biološki uporabnosti (npr. varfarin, levotiroksin, valprojska kislina,...)
Zdravila v farmacevtskih oblikah z različnimi načini prirejenega sproščanja	Kadar so med njimi ugotovljene pomembne razlike v lastnostih sproščanja učinkovine
Zdravila, ki imajo različne pripomočke za odmerjanje ali uporabo	Kadar so ugotovljene pomembne razlike v pripomočkih, ki bi vplivale na izid zdravljenja
Zdravila za parenteralno uporabo	Se ne uvrščajo v sistem MZZ
Podobna biološka zdravila	Se ne uvrščajo v sistem MZZ
Zdravila, ki delujejo ozko na mestu uporabe in se pomembno razlikujejo v pomožnih snoveh (na primer: zdravila za dermalno uporabo, zdravila za oko)	Zdravila se razlikujejo v kvalitativni in kvantitativni sestavi pomožnih snoveh – terapevtska ekvivalenca ni dokazana

„Potek igre“ (1)



JAZMP začne postopek za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil:

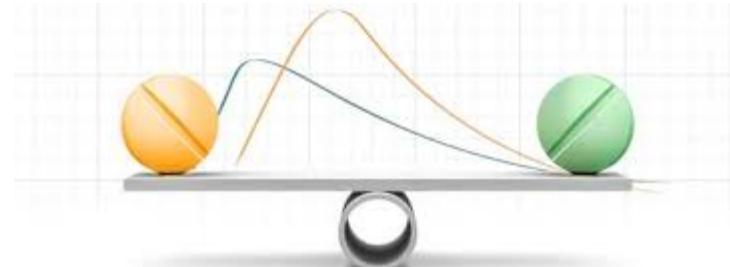
- po **uradni dolžnosti** z dnem začetka veljavnosti dovoljenja za promet z zdravilom ali
- na **predlog** imetnika dovoljenja za promet ali
- na **pobudo** pristojnega ministrstva, razširjenega strokovnega kolegija za posamezno področje, nosilca in izvajalca obveznega zdravstvenega zavarovanja v Republiki Sloveniji.

„Potek igre“ (2)



Oblikovanje mnenja strokovne skupine v postopku odločanja o medsebojni zamenljivosti zdravil JAZMP na podlagi:

- podatkov iz dokumentacije o zdravilih,
- podatkov iz uradnih evidenc o zdravilih,
- podatkov iz evidenc in objav Evropske agencije za zdravila ali pristojnih organov za zdravila držav članic Evropske unije,
- podatkov o zdravilu, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom,
- obrazložitev pobude in javno dostopnih podatkov iz neodvisne strokovne literature, če se postopek začne na pobudo,
- sodobnih spoznanj oziroma izsledkov biomedicinske znanosti in stroke.



Sistem MZZ



- Sistem medsebojno zamenljivih zdravil (MZZ) določa **skupine zdravil** z enako učinkovino, jakostjo in farmacevtsko obliko, ki se izdajajo v lekarnah na recept.
- Zanje je določena **najvišja priznana vrednost (NPV)**, ki jo krije zdravstveno **zavarovanje**
- Če vrednost (cena) predписанega zdravila presega NPV:
 - zavarovanec ob izdaji **doplača** razliko ali
 - farmacevt izda medsebojno zamenljivo zdravilo iz iste skupine medsebojno zamenljivih zdravil, ki je v okviru NPV.



Prihranki pri medsebojno zamenljivih zdravilih omogočajo, da se ohranja kakovost zdravljenja z zdravili in dostopnost do novih, še učinkovitejših, kakovostnih in varnih zdravil.

Statistika (1)



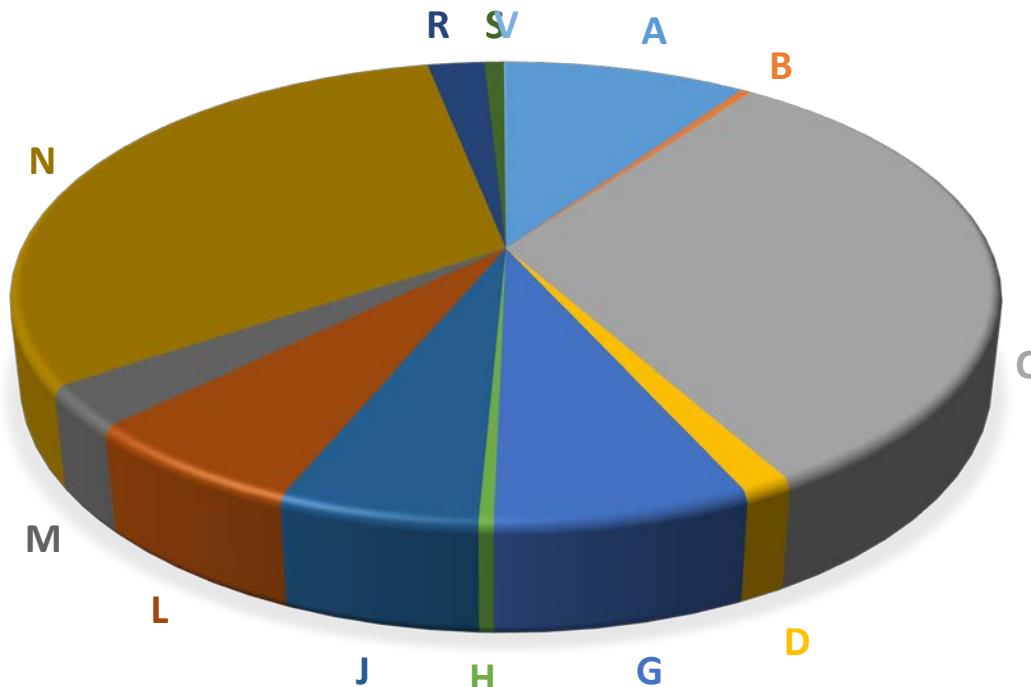
- Prvi seznam (2003) je vključeval približno 40 učinkovin in 230 zdravil.
- Trenutno je v sistem medsebojno zamenljivih zdravil, ki vključuje **232 učinkovin**, v skoraj **600 skupinah** medsebojno zamenljivih zdravil vključenih:
 - na nivoju pakiranja: **3662 zdravil od 9400 zdravil** z dovoljenjem za promet v Republiki Sloveniji oz.
 - na nivoju jakosti in farmacevtske oblike: **2028 zdravil od 5300 zdravil** z dovoljenjem za promet v Republiki Sloveniji.

Statistika (2)



Število/delež medsebojno zamenljivih zdravil glede na ATC

ATC	št. MZZ	Odstotek
A	349	9,53%
B	14	0,38%
C	1170	31,95%
D	50	1,37%
G	260	7,10%
H	15	0,41%
J	203	5,54%
L	235	6,42%
M	106	2,89%
N	1147	31,32%
R	82	2,24%
S	28	0,76%
V	3	0,08%



Primeri



- **C01 Zdravila za bolezni srca**
- Največji stroški med zdravili za bolezni srca ostajajo pri drugih zdravilih za bolezni srca (C01E) – skoraj 3,4 milijona evrov. Če pa stroške primerjamo z letom 2017, so ti nižji za 8,1 %. To znižanje gre predvsem na račun ivabradin, ki se mu je cena v letu 2018 skoraj prepolovila. Konec septembra 2017 je bil **ivabadin razvrščen na listo medsebojno zamenljivih zdravil in marca 2018 je bila znižana najvišja priznana vrednost.**
- **J05 Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij**
- V skupini nukleotidnih in nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (J05AF) je najbolj narasla poraba entekavirja (J05AF10), in sicer za 10,2 %. V letu 2018 so bila **zdravila z entekavirjem uvrščena na listo medsebojno zamenljivih zdravil**, zato se je njihova cena bistveno znižala. Iz tega razloga so bili, kljub večjemu številu receptov, **stroški manjši za 31,2 %.**

Primeri (2)



Arcoxia*

- **Razlog za ugovor**

- Kršitev patentne zaščite **na sintezo učinkovine** in poseg v pravice imetnika patenta.

- **Odločitev**

- Zdravili sta medsebojno zamenljivi (generično in referenčno/originatorsko).

- **Utemeljitev**

- Kljub izdani odločbi glede ugotovljene MZZ **mora MAH** generičnega zdravila sam paziti, da na trg ne pride pred iztekom patentno zaščitenih pravic.
- Odgovornost imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je, da skrbi, da s svojim ravnanjem **ne krši določb druge področne zakonodaje**, tudi tiste, ki ni v pristojnosti JAZMP (varstvo industrijske lastnine!).
- Obstoj patentnih pravic pa ne preprečuje JAZMP, da ne bi takoj po izdaji DzP že odločala o MZZ v skladu z zakonodajo.



* INN: etorikoksib; Arcoxia, MSD vs Roticox, Krka

Primeri (3)



Everolimus *

- Substanca z ozkim terapevtskim indeksom (NTI), MZZ se zanje ne ugotavlja
- Razlog za ugovor

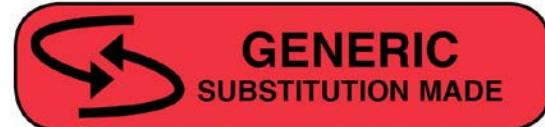
Everolimus se obravnava kot NTI substanca le v primeru uporabe zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (zdravilo Certican, Novartis vs generična zdravila), kjer se ožji interval za bioekvivalenco 90.00-111.11% zahteva le za parameter AUC, ne pa tudi za C_{max} .

- Za onkološke indikacije (zdravilo Afinitor, Novartis vs generična zdravila) everolimus nima NTI in se lahko uporabi običajen 80.00 – 125.00% interval zaupanja za oba parametra.

Primeri (3) - cont



Everolimus *



Odločitev

- Učinkovina everolimus z ATC L01XE10, ki je namenjena za **onkološke indikacije**, se izvzame iz skupine učinkovin z NTI.
- Za medsebojno zamenljiva zdravila z učinkovino everolimus z ATC oznako L04AA18 - selektivna imunosupresivna zdravila **se zahteva ožji bioekvivalentni interval [90.00-111.11%]** za farmakokinetični parameter **AUC** in standardni interval [80.00 – 125.00%] za parameter Cmax.

Source: Everolimus tablets 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg and 1 mg; 2.5 mg, 5 mg and 10 mg, dispersible tablets 0.1 mg and 0.25 mg; 2 mg, 3 mg and 5 mg product-specific bioequivalence guidance (EMA/CHMP/151597/2015).

Financial effect

Is it true that more and more expensive medicines are prescribed?



**64.7% of medicines prescribed in 2015 cost less than 5 EUR
83.2% cost less than 10 EUR**

Range	Medicine Share According to Price Range					
	Medicine Cost, WSP (EUR)		Value, share		Pcs, share	
	From	To	2014	2015	2014	2015
I	0.00	2.50	5.4 %	4.7 %	29.4 %	26.6 %
II	2.50	5.00	11.0 %	13.4 %	30.1 %	38.1 %
III	5.00	10.00	14.9 %	12.3 %	22.7 %	18.6 %
IV	10.00	50.00	32.6 %	30.2 %	16.0 %	14.8 %
V	50.00	500.00	15.4 %	15.2 %	1.7 %	1.7 %
VI	500.00	2,500.00	15.4 %	16.8 %	0.2 %	0.2 %
VII	2,500.00		5.3 %	7.4 %	0.01 %	0.02 %
			100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

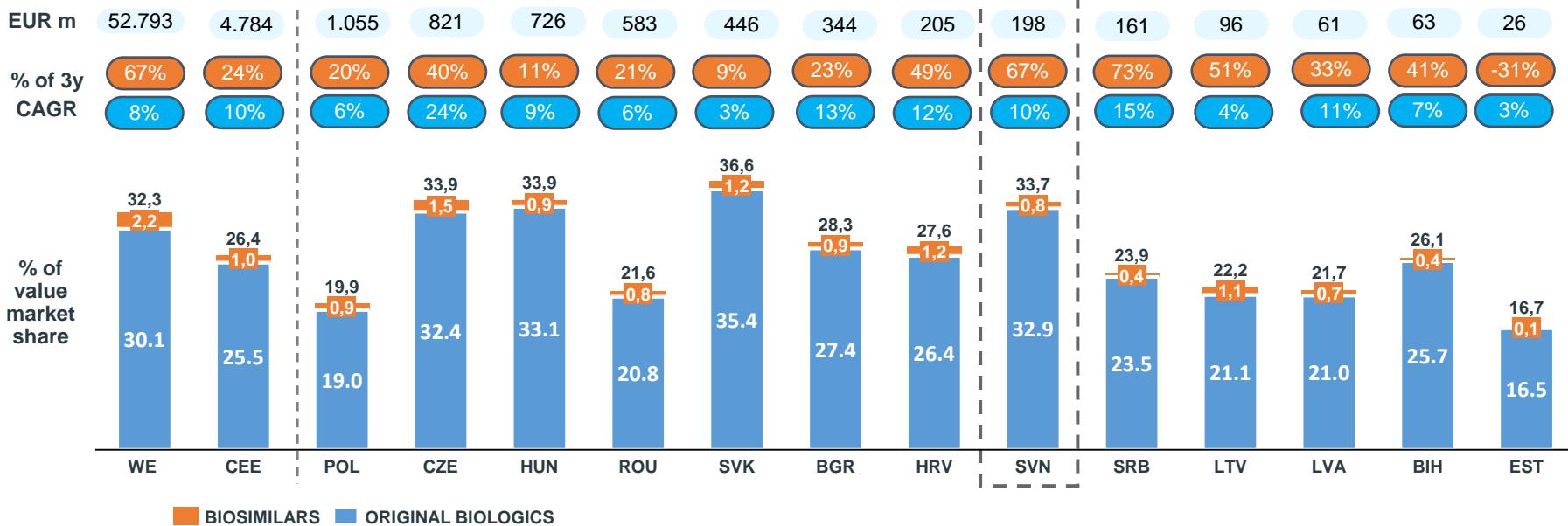
<https://www.linkedin.com/pulse/so-zdravila-res-predraga-alenka-rutar-par%C5%A1>

Usage of biosimilars in Slovenia lower as average usage in WE or CEE countries



Original biologic and biosimilar structure

Value market share of original biologic and biosimilars drugs [MAT 02/2019]



WE: Germany, France, Italy, UK, Spain, Belgium, Switzerland, Austria, Sweden, Netherlands, Portugal, Greece, Finland, Norway, Ireland, Luxembourg ; CEE: Poland, Czech republic, Hungary, Romania, Slovakia, Bulgaria, Croatia, Slovenia, Serbia, Lithuania, Latvia, BIH, Estonia

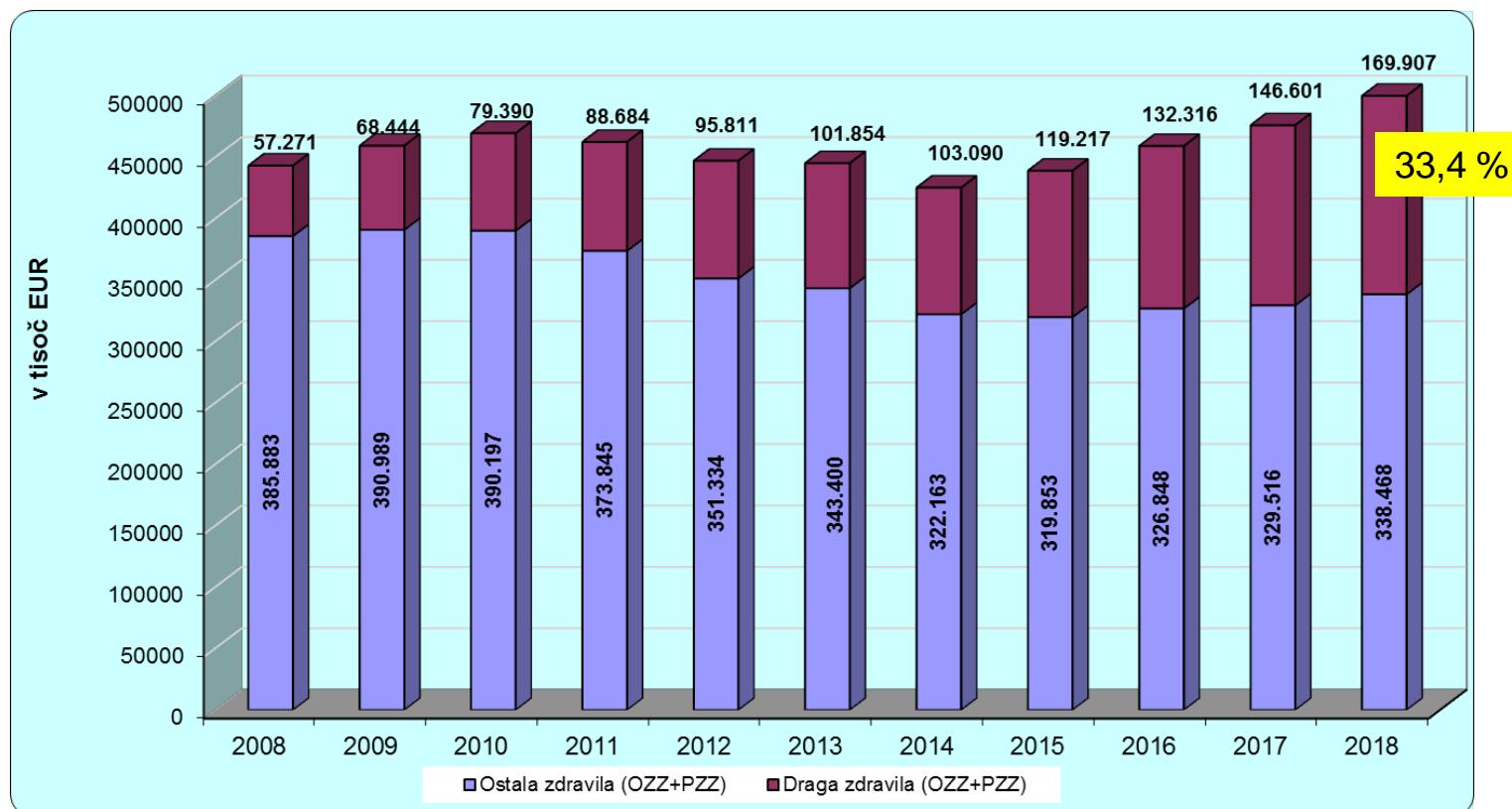
- 1) EUR m – showing total Biologics consumption MAT 02/2019
- 2) % of value market share on total Rx market in MAT 02/2019



Future challenges



Skupni izdatki za zdravila na Rx: ločitev na „draga“ in ostala zdravila



* Draga zdravila: >2.000 €/osebo/leto



Hvala!

momir.radulovic@jazmp.si