

# Istovjetnosti i različitost originalnih i generičkih lijekova

---

**Bura, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:285950>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marija Bura**

**ISTOVJETNOST I RAZLIČITOST ORIGINALNIH I  
GENERIČKIH LIJEKOVA**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vladimira Trkulje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	I
SUMMARY .....	II
UVOD .....	1
INOVATIVNI (ORIGINALNI, REFERENTNI) LIJEK.....	4
RAZVOJ ORIGINALNOG LIJEKA .....	5
GENERIČKI LIJEK.....	9
RAZVOJ GENERIČKOG LIJEKA .....	9
ODNOS INOVATIVNIH I GENERIČKIH LIJEKOVA.....	10
METODE DOKAZIVANJA ISTOVRSNOSTI .....	13
BIORASPOLOŽIVOST / BIOEKVIVALENCIJA .....	14
REGULATORNA TIJELA I REGULATORNI ZAHTJEVI .....	18
REGULATORNA TIJELA.....	18
REGULATORNI ZAHTJEVI .....	20
RAZLIKE.....	23
LIJEKOVI USKE TERAPIJSKE ŠIRINE.....	23
PLACEBO .....	25
BIOLOŠKI LIJEKOVI .....	27
ZAKLJUČAK.....	28
ZAHVALE .....	30
LITERATURA .....	31
ŽIVOTOPIS .....	34



# Istovjetnost i različitost originalnih i genričkih lijekova

**Autor:** Marija Bura

Budući da je zdravstveni sustav u svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj, opterećen velikim financijskim pritiskom važno je naći način uštede. Generički lijekovi su 20 – 80% jeftiniji od originalnih lijekova. S obzirom da se tako stvara tržišna konkurencija i originalnom lijeku pada cijena. U smislu navedenog razumno je zapitati se zašto je generički lijek jeftiniji i znači li to da je i lošije kvalitete. Originalni lijek je onaj lijek koji je prvi odobren za stavljanje u promet u svijetu, na temelju potpune dokumentacije o djelotvornosti, neškodljivosti i kakvoći, prema važećim zahtjevima. Nakon isteka patentnog prava, svaki drugi proizvođač smije proizvoditi lijek kao generički proizvod, uz uvjet da poštuje pravila dobre proizvođačke i kliničke prakse, a to pojednostavljeno znači da su standardi kvalitete jednaki za originalni lijek i za generički lijek. Ipak, potreban je oprez pri propisivanju lijekova uske terapijske širine te onih s više od dvije djelatne tvar kao i u generičkoj supstituciji originalnog lijeka pri liječenju pedijatrijskih bolesnika. Posebna pozornost trebala bi se obratiti i placebo efektu, odnosno psihosocijalno induciranim biokemijskim promjenama u smislu pacijentove percepcije o učinkovitosti terapije kao mogućem utjecaju na tijek bolesti i odgovor na terapiju.

**Ključne riječi:** generički lijekovi, originalni lijekovi, generička supstitucija

# Equivalence and difference between original and generic drugs

**Author:** Marija Bura

Since most of the world's healthcare system, including Croatia's, is under great financial pressure, cutting expenses is unavoidable. Generic drugs are 20-80% cheaper than brand name drugs. This creates market competition which, in effect, lowers the price of brand name drugs. Taking this into consideration it's logical for the consumer to raise the question of whether the lower cost of generics implies lower quality. A brand name drug is the first drug to be approved for market distribution, on grounds of complete documentation proving its effectiveness, unharfulness and quality, in accordance with legal standards. After the patent license expires, other drug manufacturers may produce the drug as a generic one, provided the rules of good manufacturing and clinical practices are followed, meaning that both the brand name drug and the generic one comply to the same standards. Still, caution is advised when prescribing drugs of narrow therapeutic width in field of pediatry. Special attention should be given to the placebo effect as well, i.e. the psychosocially induced biochemical changes in terms of the patient's perception of the prescribed therapy and its effectiveness, since such an effect is a potential influence on the course of illness and the patient's reaction to therapy.

**Key words:** generic drugs, original drugs, generic substitution

### 3. Uvod

Cijene lijekova danas predstavljaju globalni problem. Troškovi za lijekove u posljednje vrijeme eskaliraju na globalnoj razini ([www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport](http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport)). Neki od konkretnih pokazatelja su: izdaci za brendirane/patentirane/inovativne lijekove National Health Services (NHS) u Velikoj Britaniji danas čine 80% ukupne potrošnje na lijekove s tendencijom godišnjeg porasta od 5-6%, a u Italiji se troškovi za originalne lijekove također konstantno povećavaju, 1995.g. se na njih trošilo 7,3% GDP-a, a 2009.g. već 9,5% GDP-a (Kanavos 2007).

Stoga, skoro sve zemlje razvijaju strategije smanjivanja troškova za lijekove. U okolnostima globalne ekonomske krize, štednja javnih izdataka za zdravstvo i lijekove je prioritet. Budući da su generički lijekovi jeftiniji u odnosu na brendirane ekvivalente, vlade u mnogim zemljama, pa tako i u Republici Hrvatskoj, snažno podupiru korištenje generičke supstitucije. Ostvarivanje tog cilja je legitimno (čak i onda kada se ne bi radilo o krizi) ali samo pod jednim bitnim uvjetom: da se ne dovede u pitanje kvaliteta pružene zdravstvene zaštite

([www.pharma.unizg.hr/download.aspx?file=/Upload/sociologija/SOCIOLOGIJA\\_U\\_FARMACIJI\\_VII.ppt](http://www.pharma.unizg.hr/download.aspx?file=/Upload/sociologija/SOCIOLOGIJA_U_FARMACIJI_VII.ppt)). Postoje i mišljenja koje tu tvrdnju dovode u sumnju: "Vjerujemo da javni sektor (i, naravno, u idealnom smislu privatni) ne smije promovirati najnižu cijenu generičkih lijekova *per se* već nižu cijenu ali i sigurnu kvalitetu generičke supstitucije" (Kaplan i sur. 2012).

Među različitim implementiranim strategijama štednja, strategija propisivanja generičkih lijekova smatra se posebno učinkovitom. Prevladava stav da korištenje



generičke supstitucije predstavlja dobro dokumentiranu strategiju kontrole troškova zdravstvene zaštite (Kanavos 2007) te da povećanje udjela generičkih lijekova dovodi do bitnog smanjivanja ukupnih izdataka za lijekove (<http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/35MedicineCostSavings.pdf>).

Generički su lijekovi u prosjeku 2,6 puta jeftiniji od odgovarajućeg originalnog lijeka. Istraživanje u 17 zemalja je pokazalo da ukoliko se originalni brend zamijeni s generičkim ekvivalentom prosječna ušteda za pacijenta (N=4 -12 lijekova) se kreće od 9% - 89% (Kaplan i sur. 2012). Međutim, to vrijedi samo ukoliko na tržištu postoji veliki broj generičkih lijekova, odnosno cijena generičkih lijekova će biti značajno niža u usporedbi s originalnim lijekom samo ukoliko postoji "dovoljno" konkurencije (Haas JS et al, 2005).

Za razliku od proizvođača originalnog lijeka koji je tijekom razvojnog procesa lijeka mora provesti skupa predklinička i klinička ispitivanja, proizvođač generičkog lijeka za potrebe registracije ne mora provoditi ta ispitivanja već mora priložiti rezultate bioekvivalencije (Vitezić i Kučan 2010, 2011, 2013).

Ne postoji jedinstvena politika prema generičkim lijekovima. Svaka država u svijetu ima jedinstven stav, zakone i provedbu korištenja generičkih lijekova. Na primjer, u Italiji broj propisanih generičkih lijekova neprestano raste u posljednjih 10 godina, taj je broj još uvijek mali u odnosu na druge europske zemlje, a posebno u odnosu na SAD. 2006.g. propisivanje generičkih lijekova u Italiji je činilo 10% od ukupno pripisanih lijekova dok se u zemljama kao što su Danska, Velika Britanija, Njemačka ili Nizozemska njihov udio porastao čak na 50% (Simoens 2012).

U SAD-u, vlada podupire generičku supstituciju. Nalaže se da jedna polovina svih propisanih lijekova budu generički lijekovi. Unatoč tome, ne postoji jednoznačno pozitivan stav prema generičkim lijekovima. Portugal i Španjolska imaju stav da prihvaćanje generičke supstitucije ovisi od tipa i stanja bolesti. U Njemačkoj su pacijenti općenito skeptični prema generičkim lijekovima. Glavni razlog tome leži u nižoj cijeni generika. Vlada javno mijenja da niža cijena znači manju vrijednost lijeka. Finska je generičku supstituciju uvela 2003.g. Većina klijenata/pacijenata i liječnika drže da je generička supstitucija dobra reformska mjera, odnosno, da je glavni razlog supstitucije ušteda novca. U Švedskoj se od 2002.g, od kada je generička supstitucija uvedena, cijena farmaceutskih proizvoda smanjila za oko 15%. U Norveškoj je generička supstitucija uvedena 2001.g. Istraživanja pokazuju da pacijenti ne smatraju da je generička supstitucija jednako dobra alternativa brendiranim lijekovima

Japanska vlada je 2008.g. uvela još jedna važnu mjeru zdravstvene politike: podsticati zamjenu brendiranih lijekova generičkim lijekovima i u kliničkoj praksi. Unatoč tome, generički lijekovi nisu još uvijek općeprihvaćeni. Od ukupno pripisanih lijekova u Japanu, generici čine svega 18%

([www.pharma.unizg.hr/download.aspx?file=/Upload/sociologija/SOCIOLOGIJA\\_U\\_FARMACIJI\\_VII.ppt](http://www.pharma.unizg.hr/download.aspx?file=/Upload/sociologija/SOCIOLOGIJA_U_FARMACIJI_VII.ppt)).

18.04. 2012. Upravno vijeće HZZO-a je na liste lijekova uvrstilo ukupno 143 lijeka od kojih je 17 potpuno novih, a ostalih 126 se odnosi na generičke lijekove. U Hrvatskoj je udio generičkih lijekova u ukupnom broju lijekova koji se utroše tijekom jedne godine oko 50%. Slično je i u većini drugih europskih zemalja (Katzung i sur. 2011).

### 3.1. Inovativni (originalni, referentni) lijek

Legislativna definicija (Zakon o lijekovima, NN/71/07) glasi: "referentni lijek jest gotov lijek prvog originalnog proizvođača u svijetu koji je registriran u RH po cjelovitom postupku ili u nekoj drugoj zemlji s istovjetnim zakonodavstvom o lijekovima."

Originalni (inovativni) lijek je najčešće lijek s novom djelatnom tvari za koji je proizvođač na temelju vlastitih eksperimentalnih podataka, koji uključuju preklinička i klinička ispitivanja, izradio potpunu dokumentaciju s dokazima o učinkovitosti, kvaliteti i sigurnosti (npr. Sumamed®). Na temelju te dokumentacije regulatorno tijelo (u nas Agencija za lijekove i medicinske proizvode – ALMP) procjenjuje kvalitetu i vrijednost lijeka te izdaje odobrenje za stavljanje u promet. Originalni lijek obično je zaštićen patentom 20 godina (<http://www.pharmas.hr>). To znači da originator ima isključivo pravo dobiti regulatorno odobrenje za promet tim lijekom i njegovu proizvodnju za vrijeme trajanja patenta. Također je i brend – ime originalnog lijeka – često zaštićen pa se ne smije koristiti. Originatori često prijavljuju i dodatne patente nakon inicijalnoga, kako bi produljili razdoblje ekskluziviteta.

### 3.1.1. Razvoj originalnog lijeka

Originalni lijek je onaj lijek koji je prvi odobren za stavljanje u promet u svijetu, na temelju potpune dokumentacije o djelotvornosti, neškodljivosti i kakvoći, prema važećim zahtjevima. Lijek je zaštićen patentnim pravom. Patentno pravo započinje otkrićem i razvojem potencijalnog novog lijeka i traje otprilike 20 godina. Unutar toga razdoblja provode se vrlo skupa i iscrpna preklinička i klinička istraživanja, koja traju do 12 godina. (<http://www.zzjzpgz.hr/nzl/66/generici.htm>)

#### Otkrivanje lijeka

Pri otkrivanju novog lijeka ponajprije je potrebno odabrati novu metu tj. ciljnu molekulu. Prepoznavanje prave mete se u pravilu temelji na biološkom znanju pa tako se na primjer receptor za supstancu P (NK-1) činio racionalnom metom u potrazi za novim analgeticima s obzirom da se za supstancu P smatra da sudjeluje u procesuiranju boli, što se međutim nije pokazalo uspješnim. Nakon odluke o ciljnoj molekuli i procjene isplativosti projekta pristupa se potrazi za potencijalnim kandidatima za lijekove. Pri uobičajenom postupku klonira se ciljni protein, u pravilu humani, te se razvija esej koji će omogućiti mjerenje aktivnosti ciljnog proteina. Esaj može biti enzimski esej bez stanica, binding esej temeljen na vezanju za membranske proteine ili esej koji mjeri odgovor stanica. Esaj mora biti automatiziran i razvijen u minijaturnim volumenima (micro multiwell format) zbog brzine i ekonomičnosti. U suvremenoj farmaceutskoj industriji se koriste robotizirani sistemi koji imaju ogroman kapacitet te mogu testirati desetine tisuća spojeva u jednom danu u više usporedivih no različitih eseja. (Sundberg,2000.). Velike farmaceutske kompanije obično imaju velike kolekcije sintetskih spojeva koje se rutinski ispituju kad se uspostavi novi esej – sustav. Ovakav probir molekula omogućuje odabir potencijalnih spojeva koje ima smisla dalje kemijski modificirati. Nakon odabira

potencijalnih kandidata za lijekove potrebno je pristupiti optimizaciji koja kao cilj ima povećati potentnost spoja prema ciljnoj molekuli te unaprijediti i ostala svojstva poput selektivnosti, metaboličke stabilnosti i sl. Svrha procesa optimizacije je procjena kandidata za lijekove prikladnog za daljnji razvoj među potencijanim kandidatima.

### Preklinički razvoj

Preklinički razvoj lijeka treba udovoljiti svim zahtjevima kojima se ocjenjuje spremnost novootkrivenog terapijskog spoja za prvu primjenu kod ljudi na modelima bolesti na životinjama, a obuhvaća četiri područja :

- Farmakološko testiranje kao provjera ima li dotična tvar ozbiljnih neželjenih učinaka
- Preliminarno toksikološko testiranje kako bi se isključila genotoksičnost te utvrdila najveća netoksična doza (dnevna primjena 28 dana, kod dvije različite vrste). Životinje koje su uključene u navedeni tretman prolaze i kroz detaljne postmortalne pretrage u potrazi za histološkim i biokemijskim pokazateljima tkivnih oštećenja.
- Farmakokinetička testiranja koja uključuju studije apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (ADME) u laboratorijskih životinja.
- Kemijski i farmaceutski razvoj kao ocjena isplativosti sinteze, stabilnosti spoja, uz razvoj prikladne formulacije za kliničke studije

U najvećem aspektu preklinički razvoj se provodi prema formalnim principima dobre laboratorijske prakse (GLP – good laboratory practice) kako bi se otklonio „ljudski faktor“ kao uzrok pogrešaka te osigurala pouzdanost podataka (Rang et al, 2006.)

### Klinički razvoj

Klinički razvoj odvija se tijekom četiri različite faze (Friedman i sur., 1996.):

- Faza I

Klinički pokusi provode se na grupama od 20 do 80 zdravih pojedinaca. Svrha im je provjera sigurnosti i podnošljivosti lijeka te farmakokinetičkim i farmakodinamičkim učincima.

- Faza II

Studije se provode kao ekstenzija istraživanja faze I na skupinama bolesnika u svrhu ispitivanja djelotvornosti u kliničkim uvjetima. Obično se tek sa završetkom faze II može ustanoviti ispravnost polazne hipoteze, odnosno postoji li očekivana djelotvornost.

- Faza III

Treća faza kliničkih istraživanja podrazumijeva dvostruko slijepe studije, obično multicentrične, s 1000 – 30000 bolesnika namjenjene usporedbi novog lijeka sa standardnim tretmanom. Uz procjenu kliničkih prednosti nove terapije, studije uključuju i farmakoeкономsku analizu. Cijeli proces mora biti u skladu s razrađenim kodeksom dobre kliničke prakse (Good clinical practice) koji obuhvaća detalje vezane za metode prikupljanja podataka, statističku analizu i dokumentaciju. Po završetku faze III podnosi se zahtjev za odobrenje puštanja novog lijeka u promet kako bi se isti evaluirao od strane regulatornih tijela.

- Faza IV

Studije ove faze podrazumijevaju nadzor nad lijekom puštenim u promet (postmarketinški nadzor) u svrhu otkrivanja rijetkih nepoželjnih učinaka ili onih koji se pojavljuju dugotrajnom uporabom u kliničkim uvjetima. Moguć rezultat četvrte faze je ograničena primjena lijeka samo na neke skupine bolesnika ili čak i povlačenje lijeka iz upotrebe.

Nakon završenih kliničkih studija i procjene regulatornog tijela da nema neprihvatljivog rizika od uporabe novoga lijeka, odobrava se stavljanje lijeka u promet

i njegova primjena u širokoj populaciji. Do trenutka stavljanja lijeka na tržište, prema nekim financijskim izračunima, smatra se da je farmaceutska tvrtka uložila oko milijardu dolara. U preostalom razdoblju patentne zaštite, od otprilike 8 godina, proizvođač lijeka pokušava vratiti uloženi novac. Nakon isteka patentnog prava, svaki drugi proizvođač smije proizvoditi lijek kao generički (istovjetni, zamjenski) proizvod, uz uvjet da poštuje pravila dobre proizvođačke (DPP) i dobre kliničke prakse (DKP), a to pojednostavljeno znači da su standardi kvalitete jednaki za originalni lijek i za generički lijek (Rang et al, 2006.).

## **3.2. Generički lijek**

Definicija generičkog lijeka (Zakon o lijekovima, NN/71/07) glasi istovrsni lijek (generički lijek) jest lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek te čija je bioekvivalencija s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjem biološke raspoloživosti. Cijena generičkog lijeka znatno je niža od cijene originalnog lijeka zato što se inicijalna osnovna i klinička ispitivanja ne moraju ponavljati pa je trošak proizvođača takvog lijeka niži od troška proizvodnje originalnog.

### **3.2.1. Razvoj generičkog lijeka**

Pri trajanju patentne zaštite inovativnog lijeka, generički lijek ne može biti stavljen u promet no povredom patentnih prava ne smatra se provođenje potrebnih ispitivanja u svrhu razvoja i registracije generičkog lijeka. (Directive 2001/83/EC; Bolar provision).

Dokumentacija koja se prilaže uz zahtjev za registraciju generičkog lijeka ukazuje na činjenicu da je u mnogim aspektima generički lijek izjednačen s izvornim. Za svrhu registracije generičkoga lijeka u Hrvatskoj, potrebno je priložiti kompletan sastav pripravka - aktivne supstance i pomoćnih tvari, zatim opis proizvodnog postupka, opis metoda koje se koriste u kontroli proizvodnje lijeka, rezultate farmaceutskih testova aktivne tvari i gotovog generičkog pripravka te certifikate koji potvrđuju da je generički lijek proizveden u skladu s dobrom proizvođačkom praksom. Na temelju navedene dokumentacije može se zaključiti da je u provjeri kvalitete generički lijek izjednačen s izvornim (originalnim) lijekom. . Budući da za generički lijek nije potrebno priložiti rezultate pretkliničkih ispitivanja, riječ je o tzv. skraćenom postupku (članak 3 Pravilnika iz 1998. godine te članak 15 Zakona o lijekovima).



### 3.3. Odnos inovativnih i generičkih lijekova

Generički lijek nije kopija, već je ekvivalent izvornom lijeku po kvaliteti, sigurnosti i djelotvornosti. Razvoj i proizvodnja generičkog lijeka kompleksni su procesi.

Proizvođač generičkog lijeka mora prvo pokazati da ima istu aktivnu supstanciju u istoj količini kao i originalni lijek. Mora također pokazati da su brzina apsorpcije aktivne supstancije i njezina koncentracija u krvi jednake kao kod originalnog lijeka (bioekvivalencija).

Kad se za određeni lijek dokaže bioekvivalentnost s izvornim lijekom, koristi i rizik primjene oba lijeka smatraju se jednakima te je u pravilu generički lijek zamjenjiv s izvornim lijekom (tzv. generička supstitucija).

Međutim, postoje generički lijekovi koji se ne mogu izravno zamjenjivati s izvornim lijekom tijekom liječenja pojedinog pacijenta, odnosno na njih se ne može primijeniti klasična generička supstitucija.

U takve lijekove ubrajaju se:

- lijekovi uske terapijske širine i varijabilne interindividualne apsorpcije (npr. ciklosporin, takrolimus, varfarin, digoksin)
- lijekovi s više od dvije djelatne tvari
- lijekovi s istom djelatnom tvari koji se primjenjuju uz pomoć medicinskih proizvoda koji se koriste na različite načine

Gore navedeni lijekovi su zamjenjivi samo u iznimnim situacijama, i to isključivo na temelju preporuke liječnika koji će pratiti stanje pacijenta tijekom zamjene terapije.

### Problem vezan uz primjenu generičkih lijekova

Prilikom zamjene originalnog lijeka generičkim u skupini antiepileptika, psihotropnih lijekova te hormona štitnjače, kao i u slučaju zamjene jednog generičkog lijeka drugim generičkim lijekom, dovela je do nuspojava. U slučaju primjene psihoaktivnih lijekova potrebno je da i pomoćne tvari budu iste kao i kod originalnog lijeka (Lewek i Kardas,2010).

### Glavne barijere u implementaciji politike generičke supstitucije

Iako generički "produkti" moraju proći test bioekvivalencije kako bi se stekli dokazi o njihovoj sigurnosti i kvaliteti, ni pacijenti ni zdravstveni profesionalci (liječnici i ljekarnici) nisu još uvijek potpuno uvjereni u kvalitetu i sigurnost generičkih lijekova (<http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/35MedicineCostSavings.pdf>).

Istraživanje u Italiji (Fabiano i sur. 2012) pokazuje da tu vrstu skepticizma posebno iskazuju pedijatri. Oni otvoreno dovode u pitanje pouzdanost bioekvivalentnih studija pri zamjeni brendiranih lijekova ekvivalentnim lijekovima. Njihova skepsa je sasvim opravdana budući da se testovi bioekvivalentnosti provode isključivo na odraslim zdravim dobrovoljcima, a farmakokinetika kod djece se može bitno razlikovati od farmakokinetike kod odraslih stoga ne treba uzeti zdravo za gotovo kvalitetu i sigurnost generičkih lijekova, barem ne u pedijatriji.

### Pacijentova percepcija generičkih lijekova

Među pacijentima vlada stav da niža cijena lijeka znači i manju kvalitetu lijeka (Kaplan i sur. 2012). Glavni razlog zbog kojeg većina ispitanika odbija korištenje generičkih lijekova jest uvjerenje o tome da oni stvaraju veći broj nuspojava. Oni koji pristaju koristiti generike, čine to, prije svega, zbog financijskih razloga. Mlađi od 60

godina pokazuju veću zabrinutost (81.9%) u pogledu generičke supstitucije. Predlaže se promjena percepcije generičkih lijekova kao manje kvalitetnih javnim edukacijskim kampanjama.

Cijena = kvaliteta: ovakva dominantna percepcija, odnosno psihološko pitanje predstavlja krajnje važnu prepreku u implementaciji generičke supstitucije (Kaplan et al., 2012)

## 4. Metode dokazivanja istovrsnosti

Generički lijek po uzoru na odgovarajući originalni lijek bi trebao imati istu djelatnu tvar u istoj dozi i farmaceutskom obliku te načinu primjene i sistemu doziranja, namjenjen istim indikacijama uz iste standarde kvalitete. Pojam istovrsnosti odnosi se na dva gotova proizvoda koja podrazumijevaju jednak terapijski princip pri čemu se, obično generički lijek, označava testnim (T), a originalni lijek referentnim proizvodom (R). Testni lijek je istovrsan referentnom ukoliko se zajednička djelatna tvar nalazi u istoj kemijskoj formi, dozi i farmaceutskom obliku uz slične ili iste pomoćne tvari te takve produkte nazivamo farmaceutskim ekvivalentom. Ukoliko se razlikuju u kemijskoj formi ili dozi, opisuju se kao farmaceuska alternativa. Opcija pri kojoj se i testni i referentni lijek primjenjuju u istoj indikaciji, pod istim režimom primjene i doziranja no djelovornost i sigurnost u odnosu na referentni proizvod nije niti bolja niti lošija naziva se terapijskim ekvivalentom. *Djelatna tvar (API – active pharmaceutical ingredient )* je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze (Zakon o lijekovima, NN/71/07) . Formulacija je farmaceutski oblik sjedinjenja djelatne i pomoćnih tvari koja omogućava dostavu djelatne tvari na mjesto djelovanja. Uvjeti proizvodnje djelatne tvari u skladu sa standardima dobre medicinske prakse jednaki su i za generički i za originalni lijek, pa tako djelatna tvar u generičkom lijeku ima kvalitativni i kvantitativni profil onečišćenja i razgradnih produkata kao i u originalnom lijeku. Isti princip, sukladno farmakopeji, važeći je i za pomoćne tvari.

## 4.1. Bioraspoloživost / bioekvivalencija

Farmakokinetika je dio farmakologije koji proučava sudbinu lijeka u organizmu nakon njegove primjene: apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje. S tim je usko povezana tzv. biodostupnost ili bioraspoloživost (engl. *bioavailability*), koja pokazuje brzinu apsorpcije i količinu aktivne tvari, odnosno lijeka koji dospije u sistemske cirkulaciju te se zatim izlučuje kroz urin. Odrediti biodostupnost nekog lijeka znači odrediti četiri farmakokinetička parametra lijeka: resorpciju, distribuciju (raspodjelu), biotransformaciju (metabolizam) i izlučivanje. Biodostupnost ili bioraspoloživost može biti apsolutna i relativna, ovisno o tome je li primjena intramuskularna ili intravenska ili pak oralna (tablete, kapsule, oralne otopine). Apsolutna bioraspoloživost odnosi se na usporedbu intravenske primjene i neintravenske aplikacije lijeka.

Ukoliko se djelatna tvar primjeni intravenski, cjelokupna doza te tvari je raspoloživa, odnosno bioraspoloživost je 100%, no kad se aplicira na alternativni način (peroralno, intramuskularno...), ukupnu apsolutnu bioraspoloživost računa se kao omjer bioraspoloživosti alternativne primjene naspram intravenske (npr. IR tableta 100 mg vs. 100 mg i.v. Injekcija:  $AUC_{po} / AUC_{i.v.} \times 100 = BA$  (ili F) (%)).

Relativna bioraspoloživost obuhvaća svaku drugu usporedbu bioraspoloživosti poput komparacije istog farmaceutskog oblika dvaju različitih proizvođača ili različitih neintravenskih oblika istog proizvođača (npr. IR tableta vs. SR tableta istog proizvođača:  $AUC_A / AUC_B \times 100 = \text{relativna BA} (\%)$ )

Objašnjenjem pojma biodostupnosti dolazimo do pojma bioekvivalencije.

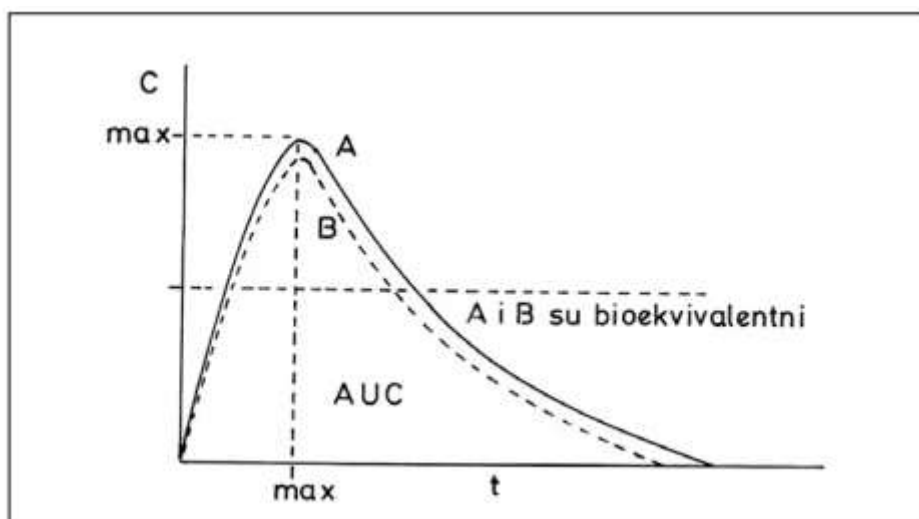
Bioekvivalencija definira ekvivalenciju dvaju lijekova u nekom biološkom svojstvu.

Pokusi bioekvivalencije i testovi *in vitro* (testovi disolucije) predstavljaju nadomjestak provjere kvalitete generičkog pripravka u odnosu na originalni lijek. Prilikom

uobičajenog bioekvivalencijskog ispitivanja uspoređuje se generički (ispitivani) lijek s originalnim (referentni lijek, odnosno zadani lijek usporedbe). Bioekvivalencija dva lijeka postoji u slučajevima u kojima su dva ispitivana lijeka farmaceutski ekvivalentna, što znači da je njihova biodostupnost (stupanj i širina apsorpcije) nakon primjene u istoj količini slična do te mjere da će njihov učinak, uzimajući u obzir djelotvornost i neškodljivost, biti isti. Visoki stupanj sličnosti između generičkog i originalnog lijeka istovremeno znači još dvije stvari:

- aktivna tvar oslobođena iz generičkog lijeka nalazi se na mjestu djelovanja u jednakoj koncentraciji kao i originalni lijek, i dovoljna je za postizanje terapijskog učinka;
- generički i originalni lijek su zamjenjivi.

Budući da je biodostupnost primarno farmakokinetički pojam, kada se govori o ocjeni bioekvivalencije primjenjuju se farmakokinetičke studije u kojima se određuje relativna biodostupnost ispitivanog lijeka u odnosu na referentni temeljem usporedbe vršne i ukupne bioraspodjelivosti. (Sl.1.)



Sl.1. Krivulje koncentracije : Vrijeme za dva preparata s istom količinom

aktivne tvari. Preuzeto: Sandro Kresina; Ne postoji loša kopija, Narodni zdravstveni list (<http://www.zzjzpgz.hr/nzl/66/genericcki.htm>)

Pokusi biodostupnosti, odnosno bioekvivalencije mogu se obavljati nakon primjene jedne doze lijeka, zatim u dinamičkoj ravnoteži te prije uspostavljanja dinamičke ravnoteže (u Hrvatskoj regulirano ranije spomenutim Pravilnikom, odnosno određenom regulativom u Europi i SAD). Prema zakonskim regulativama, pokuse bioekvivalencije potrebno je provesti još u slučaju promjena učinjenih u proizvodnji farmaceutske formulacije koja je na tržištu te u slučaju da je formulacija koja ide na tržište različita od formulacije korištene u kliničkim pokusima. Ispitivanja bioekvivalencije provode se kao i svaki drugi klinički pokus u skladu sa svim zahtjevima Dobre kliničke prakse, koje treba potpuno poštivati. U pokus su uključeni zdravi dobrovoljci, ali i bolesnici u slučaju da se radi o ispitivanju bioekvivalencije dva lijeka koji mogu izazvati štetne posljedice (npr. citostatik). Uzorci krvi prikupljeni u točno određenim vremenskim intervalima od sudionika u pokusu analiziraju se statističkom metodom, pomno odabranom prema Dobraj kliničkoj praksi. Generički lijek smatra se bioekvivalentan originalnom ako ranije navedeni parametri zadovolje kriterije bioekvivalentnosti, propisane od regulatornih tijela.

Potrebno je naglasiti da je Pravilnik o ispitivanju bioraspodjelivosti i bioekvivalenciji u Hrvatskoj sličan propisima europskih i američkih regulatornih tijela za ispitivanje bioekvivalentnosti. U tom slučaju nakon pozitivnih rezultata pokusa bioekvivalencije, generički lijek se može smatrati identičnim originalnom. Drugi način za ispitivanje bioekvivalencije je određivanje topljivosti lijeka (testovi disolucije), koje se standardiziranom metodom provodi u vodenom mediju *in vitro*.

Disolucijski testovi također služe kao metoda za procjenu bioekvivalencije, a mogu se raditi paralelno s pokusima bioekvivalencije, ili ih u nekim slučajevima mogu čak i zamijeniti. Provode se npr. kod lijekova velike terapijske širine, ili kod pripravaka istog proizvođača različitih po dozi, istog oblika i sastava, proizvedenih istim tehnološkim postupkom, kada aktivna tvar ima linearnu kinetiku i biološka ekvivalencija je ispitana s jednom od doza.

Opće prihvaćeni standard bioekvivalencije generičkih lijekova zahtijeva da se 90% svih mogućih rezultata s obzirom na njihovu varijabilnost tijekom ispitivanja bioekvivalencije, dakle da se 90% confidence interval omjera logaritmiranih aritmetičkih sredina površina ispod krivulje (AUC), kao i omjera aritmetičkih sredina maksimalnih koncentracija lijekova u plazmi ( $C_{max}$ ) ispitivanog (T) i referentnog (R) lijek nalazi unutar raspona 80 – 125%. To je samo statistička mogućnost da se u rijetkim slučajevima (oko 10% bolesnika) može očekivati pojava takve razlike koncentracija, međutim većina bolesnika ima podjednake koncentracije ovih lijekova u plazmi.



## 5. Regulatorna tijela i regulatorni zahtjevi

### 5.1. Regulatorna tijela

EMA, kao središnja europska agencija za lijekove, osnovana je 1995. sa sjedištem u Londonu. Ona daje stručnu ocjenu o kakvoći, učinkovitosti i neškodljivosti lijekova, koji nakon što dobiju odobrenje Europske komisije mogu biti stavljeni u promet u svim zemljama članicama EU. Radi se o centraliziranom postupku registracije koji je obavezan za biotehnološke lijekove, lijekove koji sadrže novu djelatnu tvar koja još nema odobrenje u EU, a namijenjeni su liječenju stečenog sindroma nedostatka imunosti, tumora, neurodegenerativnih bolesti ili dijabetesa te lijekove za rijetke bolesti (tzv. Orphan medicinal products).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode jest pravna osoba s javnim ovlastima. Osnovana je 1. listopada 2003. godine kao pravni sljednik Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova i Hrvatskog zavoda za kontrolu imunobioloških preparata, ali s puno širim djelokrugom rada. Osnivač Agencije je Republika Hrvatska. Nadzor nad zakonitošću rada Agencije obavlja Ministarstvo zdravlja. Djelokrug poslova Agencije u području lijekova, medicinskih proizvoda i homeopatskih proizvoda utvrđen je Zakonom o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13.).

Sukladno članku 212. navedenog Zakona, Agencija između ostalog obavlja sljedeće poslove:

- daje odobrenje za stavljanje lijeka i homeopatskog lijeka u promet
- provodi postupak registracije tradicionalnog biljnog i homeopatskog lijeka
- daje stručnu ocjenu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka

- obavlja laboratorijsko ispitivanje medicinskog proizvoda
- obavlja poslove službenog laboratorija za provjeru kakvoće za Republiku Hrvatsku
- obavlja provjeru kakvoće lijeka i homeopatskog lijeka te daje nalaz o obavljenoj provjeri kakvoće
- analizira i ocjenjuje nuspojave i sigurnost ispitanika u kliničkim ispitivanjima
- daje proizvodnu dozvolu proizvođačima i uvoznicima lijeka, odnosno ispitivanog lijeka
- vodi očevidnik proizvođača, uvoznika i veleprodaja djelatnih i pomoćnih tvari
- prati potrošnju lijekova i promiče racionalnu uporabu lijekova
- analizira i ocjenjuje štetne događaje u kliničkim ispitivanjima medicinskih proizvoda

## 5.2. Regulatorni zahtjevi

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet može podnijeti fizička ili pravna osoba sa sjedištem u Europskoj uniji. U svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj podnositelj zahtjeva podnosi zahtjev Agenciji. Uz zahtjev podnositelj zahtjeva obavezan je priložiti dokumentaciju o lijeku u skladu s pravilnikom koja sadrži sljedeće podatke i dokumente:

- a) naziv i stalnu adresu podnositelja zahtjeva i kada je primjenjivo proizvođača
- b) naziv lijeka
- c) kvalitativni i kvantitativni sastav svih sastojaka lijeka, uključujući međunarodno nezaštićeno ime, ako takvo ime postoji, odnosno drugo uobičajeno ime
- d) procjenu rizika koji lijek može imati na okoliš; utjecaj lijeka na okoliš procjenjuje se za svaki pojedini slučaj te se predviđaju specifični postupci za njegovo ograničavanje
- e) opis proizvodnog postupka
- f) terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave
- g) doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene te očekivani rok valjanosti lijeka
- h) razloge zbog kojih je potrebno poduzeti posebne mjere opreza kod čuvanja lijeka, njegova davanja pacijentu te mjere gospodarenja otpadom uz naznaku svih mogućih opasnosti koje lijek predstavlja za okoliš

i) opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač

j) ako je primjenjivo, pisanu potvrdu da je proizvođač lijeka na temelju provedenog nadzora provjerio da proizvođač djelatne tvari udovoljava načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse. Pisana potvrda mora sadržavati datum provedenog nadzora i izjavu da rezultat nadzora potvrđuje da je proizvodnja u skladu s načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse

k) rezultate:

- farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških i/ili mikrobioloških) ispitivanja
- nekliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja
- kliničkih ispitivanja

Podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja, nije obvezan priložiti rezultate nekliničkih i kliničkih ispitivanja ako može dokazati da je lijek generički lijek referentnog lijeka kojem je dano ili je bilo dano odobrenje za stavljanje u promet u državi članici Europske unije. Nositelj odobrenja ne smije staviti u promet generički 10 godina od datuma prvog odobrenja za stavljanje referentnog lijeka u promet. Taj period od 10 godina može se produžiti na najviše 11 godina ako je u prvih 8 godina desetogodišnjeg razdoblja zaštite nositelju odobrenja referentnog lijeka odobrena jedna ili više novih terapijskih indikacija, a za koje je znanstveno ocijenjeno da će iste ostvariti značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećom primjenom lijeka.

Podnositelj zahtjeva nije obvezan dostaviti rezultate ispitivanja bioraspoloživosti ako može dokazati da generički lijek udovoljava uvjetima iz smjernica Europske komisije i EMA-e za ispitivanje bioekvivalencije. Za lijek koji sadrži novu kombinaciju djelatnih tvari koje do sada u toj kombinaciji nisu korištene u terapijske svrhe, a pojedinačno

su odobrene u sastavu lijekova odobrenih u Europskoj uniji, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja obvezan je priložiti rezultate novih nekliničkih ili kliničkih ispitivanja koja se odnose na tu kombinaciju, a nije obvezan priložiti znanstvene podatke ili rezultate nekliničkih ili kliničkih ispitivanja za svaku pojedinu djelatnu tvar.

Agencija u postupku davanja odobrenja izrađuje izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku s osvrtom i mišljenjem o rezultatima farmaceutskih, nekliničkih i kliničkih ispitivanja lijeka, planu upravljanja rizikom i farmakovigilancijskom sustavu.

Pravilnikom o cijenama lijekova propisano je da će mjerila za određivanje cijena lijekova na veliko biti: njihova usporedna cijena u drugim državama, razina usporedne cijene na veliko, farmakoekonomske studije te referentna cijena.

Kao osnova za utvrđivanje usporedne cijene lijeka na veliko služit će cijena na veliko istog lijeka (identičnog generičkog entiteta i identičnog farmaceutskog oblika) u Italiji, Francuskoj i Sloveniji, a ako nema podataka o cijeni lijekova u tim zemljama tada će se gledati cijene u Španjolskoj i Češkoj

Istu cijenu kao i u usporednim zemljama mogu zadržati samo izvorni lijek koji sadrži potpuno novu djelatnu tvar koja bitno utječe na povećanje mogućnosti ozdravljenja, a na tržištu se pojavljuje po prvi put, no ona neće smjeti biti veća od usporedne cijene.

Originali koji više nisu pod zaštitom trebaju biti barem 20% jeftiniji da bi se našli na osnovnoj listi, dok generički lijekovi trebaju imati najmanje 35% nižu cijenu od usporedne cijene.

## 6. Razlike

### 6.1. Lijekovi uske terapijske širine

Jedna od većih dilema posljednjih godina je jesu li standardi bioekvivalencije „običnih“ lijekova dovoljno rigorozni da bi osigurali adekvatnu terapijsku i sigurnosnu ekvivalenciju lijekova uske terapijske širine koja proizlazi iz činjenice da već male razlike u primjenjenoj dozi mogu imati značajne kliničke implikacije. Lijekovima uske terapijske širine smatraju se oni lijekovi koji imaju malen raspon između minimalne toksične i minimalne terapijske koncentracije tj. oni kojima je omjer minimalne toksične i srednje terapijske koncentracije manji od 2. Prihvaćeno je da krajnje odstupanje kretanja koncentracije lijekova u plazmi od -20% do +25% klinički neće značajno utjecati na većinu bolesnika no u praksi se pokazalo da su te razlike ponekad nezadovoljavajuće kada se radi o lijekovima uske terapijske širine što je vidljivo i iz sljedećeg primjera. Srednja terapijska koncentracija teofilina iznosi oko 75  $\mu\text{mol/L}$ . Uveća li se ta koncentracija za 25% što je gornji limit bioekvivalentnosti, dobit će se vrijednost moguće koncentracije u plazmi od oko 95  $\mu\text{mol/L}$  što je u neposrednoj blizini minimalne toksične koncentracije. Ako se uzme u obzir 5% bolesnika koji prema standardnoj definiciji mogu imati i više koncentracije, kod pojedinih je bolesnika za očekivati i moguću pojavu toksičnosti, ili ako se promatra suprotno, kod pojedinih bolesnika će izostati terapijski učinak. Zbog ove činjenice predloženo je nekoliko modifikacija standarda bioekvivalencije koje bi vrijedile samo za lijekove uske terapijske širine pa su tako neke zemlje (npr. Danska) usvojile prijedlog Europske komisije i SZO-a da bi možda bilo dobro za lijekove uske terapijske širine utvrditi poseban standard bioekvivalencije s užim rasponom

prihvatljive varijabilnosti (90-111%). U svakom slučaju još uvijek ne postoje jedinstvene, opće prihvaćene smjernice posebnog standarda bioekvivalencije za lijekove koje ubrajamo u ovu skupinu. Osnovni argument FDA je da je problem uske terapijske širine lijekova ograničen te da se pravilnim titriranjem i individualizacijom terapije ovih lijekova može taj problem dodatno minimizirati. Ipak, općeprihvaćen stav je izbjegavanje prebacivanja („switching“) s jednog lijeka uske terapijske širine na drugi, paralelni lijek tijekom terapije s obzirom da takva praksa zahtijeva poseban nadzor bolesnika i ponovno titriranje doze. (Bilušić, 2007.)

## 6.2. Placebo

Generički lijek se od izvornog lijeka može razlikovati cijenom i izgledom (npr. različiti oblik ili boja tableta) te može biti pakiran u različite kutijice, bočice ili drugu vrstu pakiranja. Razlog ovim razlikama je u činjenici da ih proizvode različiti proizvođači te da je proces razvoja generičkog lijeka jeftiniji a time mu je i cijena niža. Niti jedna od ovih razlika nema utjecaja na djelovanje ili sigurnost lijeka, što potvrđuje odobrenje Agencije. Ipak, pacijenti su skloniji odabrati originalni lijek. Ovaj fenomen pojačan je i samim značenjem izraza koji evocira pomisao kako su „generički“ lijekovi kao kopije lošiji od „originalnih“. Obzirom na cijenu, pacijenti su tradicijski uvjetovani razmišljati da je skuplje nužno i bolje, tj. da je cijena u izravnoj korelaciji s kvalitetom proizvoda što povezuju i sa terapijom koju koriste. Scitovsky je 1945. sugerirao da cijena utječe na čovjekovu percepciju kvalitete prema odnosu ponude i potražnje, stoga objašnjavajući navedeno uvjetovano psihosocijalno ponašanje negirajući njegovu iracionalnost. Iz tog razloga, s obzirom da znamo da placebo učinak ima značajan utjecaj na terapijsku učinkovitost, "svjestan" izbor generičkog proizvoda zbog ekonomskih prednosti može "nesvjesno" smanjiti učinkovitost medicinskoj terapiji. U tom slučaju bolje je pacijentu s navedenim stavom prepisati originalni lijek. (Sapone et al, 2009.).

Studija o učinku supstitucije originalnog s generičkim lijekom na suradljivost pacijenta u liječenju hipertenzije i dislipidemije, provedena na uzorku pacijenata starijih od 40 godina koji su pri početku liječenja jednu godinu koristili originalni a potom jednu godinu generički lijek, pokazala je da, iako suradljivost pacijenta opada s vremenom neovisno radilo se o originalnom ili generičkom lijeku, ipak psihosocijalno inducirane



biokemijske promjene u smislu pacijentove percepcije o učinkovitosti terapije mogu utjecati na tijek bolesti i odgovor na terapiju (Mainar et al, 2010.).

Pacijentova očekivanja mogu imati veliki utjecaj na nuspojave koje se javljaju iniciranjem novog terapijskog tretmana. Takvi simptomi mogu biti posljedica placebo učinka pri čemu očekivanje nuspojave dovodi i do pojave nuspojave. (Faasse et al, 2013.)

### 6.3. Biološki lijekovi

Biološki lijek je lijek čija je djelatna tvar biološka tvar, kao što su cjepivo, lijek iz ljudske krvi ili ljudske plazme i slično. Biološke djelatne tvari imaju puno složeniju molekularnu strukturu od sintetskih lijekova (lijekovi koji sadrže kemijsku djelatnu tvar). Iz navedenog razloga nije vjerojatno da je moguće proizvesti lijek koji ima potpuno identičnu strukturu djelatne tvari koju ima njegov izvorni biološki lijek, već je moguće proizvesti lijek koji ima sličnu strukturu djelatne tvari kao izvorni lijek, za koju je u postupku davanja odobrenja potrebno dodatnim ispitivanjima potvrditi njezinu djelotvornost i sigurnost. Ovi se biološki lijekovi nazivaju biosličnim lijekovima, a ne generičkim lijekovima. Iz gore navedenih razloga, iako bioslični lijek u osnovi ima isti klinički učinak kao izvorni biološki lijek, ovi lijekovi nisu izravno međusobno zamjenjivi. Djelatne tvari za koje su odobreni bioslični lijekovi u EU i RH su epoetin alfa, rekombinantni ljudski interferon alfa-2a, filgrastim, infliksimab, somatropin, folitropin alfa i epoetin zeta.

([http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=genericki\\_lijekovi\\_i\\_zamjenjivost](http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=genericki_lijekovi_i_zamjenjivost)

)

## 7. Zaključak

Ispitivanjima biološke valjanosti generičkih lijekova u usporedbi s izvornim lijekom, koja se provode uglavnom na zdravim dobrovoljcima, isključuje se upravo mogućnost registracije generičkoga lijeka koji u takvim ispitivanjima ne bi postigao maksimalnu koncentraciju u predviđenim granicama (-20% do +25% za većinu lijekova) jednako brzo kao i izvorni lijek, te koji se ne bi resorbirao u jednakoj mjeri kao i izvorni lijek. Uz ove dokaze jednakovrijednosti (jednakovaljanosti ili bioekvivalencije), jasno je da predrasude o sporijem nastupu učinka (vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije jednako je za generički i izvorni lijek) te o slabijem učinku (maksimalna koncentracija i ukupna količina resorbiranog lijeka jednaka za generički i izvorni lijek) nisu utemeljene. Za svrhu što bržeg i kvalitetnijeg uvođenja generičkih lijekova u svakodnevnu kliničku primjenu, većina zemalja mijenja zakone o lijekovima. Od zemalja koje izrazito puno koriste generičke lijekove treba navesti Veliku Britaniju, gdje je udio generičkih lijekova oko 22%; Danska 30%, Njemačka 41%, Švedska 38% te Nizozemska 12%. Samo postojanje generičkih lijekova na tržištu ne znači istodobno da će se i koristiti. Liječnici propisivači lijekova pri ispisivanju recepta imaju različite mogućnosti. Prva je ispisati zaštićeno ime lijeka uz oznaku da ne dopuštaju generičku supstituciju (zamjena zaštićenoga lijeka generičkim); druga je mogućnost uz ime zaštićenog lijeka označiti da dopuštaju supstituciju generičkim. Ova je praksa sada važeća u Nizozemskoj, Norveškoj i Italiji. Naposljetku, liječnik u Velikoj Britaniji, Švedskoj i Danskoj na recept može inicijalno napisati generičko ime, čime odobrava izdavanje generičkoga lijeka. U Velikoj Britaniji se u tri četvrtine recepata navodi generičko ime lijeka. Osim što su u pravilu oko 30% jeftiniji od izvornoga, zaštićenoga lijeka, generički lijekovi dovode i do sniženja cijene izvornoga,

zaštićenog lijeka. Istekom patenta zaštićenog lijeka (patentna zaštita traje 10 + 1 godinu od vremena prve registracije) te pojavom generičkog lijeka, zaštićeni proizvod gubi u prosjeku 60% tržišta u prvoj godini. Razumljivo je da proizvođač izvornog proizvoda želi vratiti dio izgubljenog tržišta, što uglavnom postiže snižavanjem cijene svojeg proizvoda. Krajnji rezultat je značajno sniženje troška za navedeni lijek, tj. niža je cijena i izvornoga i generičkog lijeka. U sve većemu broju zemalja osiguravatelji (državni ili privatni) nadoknađuju trošak generičkog lijeka, a za zaštićeni ili izvorni lijek, ukoliko postoji generički, osiguranik mora sam platiti razliku cijene ili pak mora imati policu koja predviđa pokrivanje troška i za izvorni lijek. Za pretpostaviti je da će ovakav rast proizvođača generičkih lijekova rezultirati međusobnom kompeticijom i daljnjim smanjivanjem cijene generičkih lijekova.

Bitno je istaknuti da je važan trajni nadzor nad prometom lijekova (ne samo generičkih) kako bi se održala njihova visoka kvaliteta, što je preduvjet za adekvatnu farmakoterapiju. U tome smislu treba značajno unaprijediti farmaceutsku inspekciju kako bi se provodila adekvatna kontrola lijekova u svakodnevnom prometu, a ne samo u trenutku registracije.

## **8. Zahvale**

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Vladimiru Trkulji na stručnom vođenju, prijedlozima, savjetima, podršci i strpljenju tijekom izrade diplomskog rada. Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene tijekom čitavog studija i imali razumijevanja za vrijeme loših dana te se veselili sa mnom svim uspjesima.

## 9. Literatura

1. <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/MSAsNo17FINAL.pdf> Justine HSU (2010) Medical Savings Accounts: What is at risk? World Health Report. Background Paper, pristup: 05.06. 2014.
2. Kanavos P (2007) Do generics offer significant savings to the UK National Health Service? *Cur Med Res Opin* 23:105-116
3. Kaplan WA, Ritzb LS, Vitelloc M, Wirtz VJ (2012) Policies to promote use of generic medicines in low and middle income countries: A review of published literature, 2000–2010. *Health Policy* <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.04.015>, pristup: 05.06. 2014.
4. [www.pharma.unizg.hr/download.aspx?file=/Upload/sociologija/SOCIOLOGIJA\\_U\\_FARMACIJI\\_VII.ppt](http://www.pharma.unizg.hr/download.aspx?file=/Upload/sociologija/SOCIOLOGIJA_U_FARMACIJI_VII.ppt)
5. Vitezić N, Lovrić Lj, Kučan M (2013) Comparative analysis of price dynamics of original and generic simvastatine and atorvastatine and the discount factor applicable in the Croatia. *Pharmaca: hrvatski časopis za farmakoterapiju* 1:55-55
6. Vitezić D, Kučan M, Vitezić M, Kovačević M, Mršić-Pelčić J (2011) Beta-blockers and diuretics usage in Croatia and Slovenia during a nine-year period. *Value Health* 2011, poster, međunarodna recenzija, sažetak
7. Vitezić D, Kučan M, Vitezić M, Kovačević M, Mršić Pelčić J (2010) Cardiovascular drugs usage in Croatia and Slovenia during the nine-year period. *Value Health* 2010, poster, međunarodna recenzija, sažetak

8. Simoens S (2012) A review of generic medicine pricing in Europe *GaBI Journal* 1:8-12. DOI: 10.5639/gabij.2012.0101.004 <http://gabi-journal.net/a-review-of-generic-medicine-pricing-in-europe.html>
9. <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/35MedicineCostSavings.pdf> Cameron A i Laing R (2010) Cost savings of switching private sector consumption from originator brand medicines to generic equivalents. *World Health Report*, background paper, 35
10. Hassali M A, Alrasheedy AA, McLachlan A, Nguyen TA, AL-Tamimi SK, Mohamed Ibrahim MI, Aljadhey H (2013) The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: A review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. *Saudi pharm J* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.017> pristup: 05.06.2014.
11. Katzung BG (2011) *Temeljna i klinička farmakologija*. ur.: Masters SB, Trevor AJ, Zagreb, Medicinska naklada
12. <http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/298616.html> Zakon o lijekovima
13. Lewek P, Kardas P (2010) Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract* 59:634-40
14. Fabiano V, Mamei C, Cattaneo D (2012) Perceptions and patterns of use of generic drugs among Italian Family Pediatricians: First round results of a web survey. *Health Policy*, 104: 247-252
15. Sandro Kresina: Ne postoji loša kopija, *Narodni zdravstveni list* (<http://www.zzjzpgz.hr/nzl/66/genericki.htm>)

16. Rang H.P., Dale M., Ritter J.M., Moore P.K.: Farmakologija, Golden marketing-tehnička knjiga, Zagreb, 2006.

17. Zakon o lijekovima, Narodne novine, br. 76/13

18. Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima, Narodne novine, br. 121/03 i 177/04

19. M. Bilušić : lijekovi uske terapijske širine, Liječničke novine br. 61 ,srpanj 2007. ,str. 33 - 34

20. [http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=genericki\\_lijekovi\\_i\\_zamjenjivost](http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=genericki_lijekovi_i_zamjenjivost)

21. A. Sapone, D. Canistro, B. Bonamassa, G. L. Biagi, and M. Paolini (2009) Hidden Paradoxes in Generic Drug Substitution Affecting Pharmacotherapy, Biomed Biotechnol. 2009; 2009: 801984.

22. Mainar A.S., Artieda R.N. (2010.) Influence of substitution of brand name for generic drugs on therapeutic compliance in hypertension and dyslipidemia, Gac Sanit. 24(6):473-82.

23. Faasse K, Petrie KJ (2013.) The nocebo effect: patient expectations and medication side effects., Postgrad Med J. 89(1055):540-6.



## 10. Životopis

Marija Bura redovita je studentica 6. godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu, rođena 9. veljače 1989. godine u Pakracu. Pohađala je Opću gimnaziju Nova Gradiška. U periodu od 2010. do 2014. godine izvršavala je funkciju project managera i izvršnog producenta pri A-live Produkciji. Aktivno govori engleski jezik. Područja interesa su joj psihijatrija, endokrinologija i hitna medicina.