

## **Generički i bioslični lijekovi iz skupine lijekova za liječenje šećerne bolesti na Listi lijekova HZZO-a**

Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao izvorni lijek te dolazi u istom obliku kao izvorni lijek. Sigurnost i djelotvornost generičkog i izvornog lijeka moraju biti jednake te je tada u pravilu generički lijek zamjenjiv s izvornim lijekom (tzv. generička supstitucija).

Tako u skupini lijekova za liječenje šećerne bolesti generičke lijekove imaju neki od lijekova koji se uzimaju na usta i to uglavnom iz podskupina lijekova koji su već duže poznati i koriste se u liječenju kao što su bigvanidi (metformin), derivati sulfonilureje, glinidi i tiazolidindioni. Unutar ovih podskupina razlikuju se lijekovi različite kemijske strukture, odnosno različitih djelatnih tvari. Uz to, za ove lijekove postoje generički lijekovi koji su zamjenjivi s izvornim lijekom i sve navedene podskupine lijekova imaju takve lijekove na Listi lijekova HZZO-a.

Uz njih, **jedna novija podskupina lijekova ima generičke lijekove, a to je skupina inhibitora enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori)**. Unutar te podskupine izvorni lijek nezaštićenog naziva **vildagliptin** nalazi se na Dopunskoj listi lijekova (Lista B) i za njega postoji doplata. Isto tako, postoji fiksna kombinacija tog lijeka i drugog lijeka za liječenje šećerne bolesti koja se također nalazi na Listi B. Uz ovaj izvorni lijek, na Osnovnoj listi lijekova (Lista A) imamo četiri generička lijeka koja sadrže istu djelatnu tvar (vildagliptin) i dva generička lijeka koja sadrže istu fiksnu kombinaciju djelatnih tvari te se niti jedan od tih šest generičkih lijekova ne doplaćuje.

Osim vildagliptina, podskupina DPP-4 inhibitora na Listi lijekova HZZO-a ima **još četiri izvorna lijeka** (četiri različite djelatne tvari), odnosno njihove fiksne kombinacije s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti. **Svi ovi lijekovi se nalaze na Listi B i nemaju generičku kopiju**, što znači da pacijenti nemaju na raspolaganju odgovarajući lijek s istim svojstvima koji se ne doplaćuje.

Najnovija skupina lijekova su inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (**SGLT2**). U Hrvatskoj su dostupna dva lijeka iz ove skupine i oba se nalaze na Listi B i doplaćuju se. **Na listi A, bez doplate, pacijenti nemaju na raspolaganju niti jedan lijek iz ove podskupine. Isto tako, za niti jedan ovaj lijek ne postoji generička kopija.**

**Agonisti (analози) GLP-1 receptora** su neinzulinski lijekovi za snižavanje glukoze u krvi koji se primjenjuju injekcijom pod kožu. Proizvode se uz pomoć rekombinantne tehnologije te spadaju u skupinu bioloških lijekova. Od pet dostupnih lijekova dva se nalaze na Osnovnoj listi lijekova, a tri na Dopunskoj listi lijekova. **Za niti jedan od ovih lijekova ne postoji biosličan lijek koji bi eventualno bio zamjena izvornom lijeku.**

Inzulinski pripravci proizvode se DNK tehnologijom, čime se dobivaju rekombinantne humane strukture, a dostupan je niz analoga dobivenih modificiranjem molekule humanog inzulina. Općenito se inzulinski pripravci dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće, odnosno ultradugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem. Kako je pristup inzulinskom liječenju određen tipom šećerne bolesti tako se inzulinski pripravci nalaze uglavnom na Osnovnoj, odnosno dijelom i na Dopunskoj listi lijekova. **Samo u skupini dugodjelujućih inzulinskih pripravaka imamo biosličan lijek za inzulín glargin, a za sve ostale inzuline ne postoji eventualna zamjena.**

## **Problemi referenciranja lijekova iz skupine lijekova za liječenje šećerne bolesti na Listi lijekova HZZO-a**

Tijekom postupka provođenja javnog nadmetanja za utvrđivanje cijena lijekova HZZO u referentne skupine i podskupine uvrštava lijekove istog generičkog imena (djelatne tvari) i tada je skupina određena uzimajući u obzir 5. razinu ATK klasifikacije. U drugom slučaju skupina se određuje uzimajući u obzir 3. razinu ATK klasifikacije uz pretpostavku da skupinu čine lijekovi podjednakog učinka i neškodljivosti. Primjer za to je npr. referentna podskupina koju sačinjavaju svi derivati sulfonilureje. Analizirajući popis referentnih podskupina lijekova za liječenje šećerne bolesti na Listi lijekova HZZO-a vidimo da je određivanje prema 3. razini ATK klasifikacije pravilo i da princip određivanja prema 5. razini ATK klasifikacije predstavlja iznimku. Ovaj zadnji princip određivanja se primjenjuje samo u situacijama kada skupinu predstavlja samo jedan lijek, odnosno samo jedna djelatna tvar.

Iako definirane skupine uključuju lijekove prema istom mehanizmu djelovanja, oni se ovisno o skupini razlikuju prema nekoliko kriterija, a to su:

- klinička djelotvornost, odnosno direktni učinak na regulaciju glukoze u plazmi (glikemija);
- režim doziranja;
- dodatni poželjni učinci u liječenju bolesnika ili dodatna ograničenja koja imaju pojedini lijekovi;
- neškodljivost.

Stoga, pretpostavka da skupinu čine lijekovi podjednakog učinka i neškodljivosti nije uzeta u obzir prilikom određivanja referentnih podskupina i ne možemo reći da svaki lijek koji se nalazi na Listi B i ima doplatu postoji odgovarajući lijek s istim svojstvima koji se neće doplaćivati. Ujedno, ne stoji tvrdnja da HZZO ispravno pokušava sniziti svoje troškove koristeći dolazak generičke supstitucije ili biosličnih lijekova na tržište. Predmet rasprave u ovom slučaju nikako nije tvrdnja da su generički i bioslični lijekovi zamjenjivi s izvornim lijekom. **Postupkom referenciranja koji HZZO provodi za skupine lijekova za liječenje šećerne bolesti vrši se pritisak na proizvođače lijekova uz krivu pretpostavku da su svi lijekovi u određenoj referentnoj podskupini zamjenjivi, a najveću štetu trpe oboljeli.**

## **Problem ignoriranja dijabetološke struke**

Za sve liječnike koji skrbe o osobama sa šećernom bolesti tipa 2 korisno je postojanje preporuka i smjernica u liječenju. Najpouzdanije informacije o zdravlju su one koje se temelje na kliničkim ispitivanjima. Pouzdanost tvrdnji kojima se preporučuju dijagnostički postupci, mogućnosti liječenja kao i sve druge informacije o zdravlju, ocjenjuje se u stručnim medicinskim krugovima pomoću specificirane razine dokaza. Najvišu razinu pouzdanosti imaju navodi koji se temelje na rezultatima dobro planiranih kliničkih istraživanja sa konzistentnim rezultatima u populaciji za koju se daju preporuke. Stručna medicinska društva, posebice ona koja ujedinjuju stručnjake na nivou zemlje, regije ili svijeta često izdaju pisane preporuke, smjernice ili strategije za liječenje pojedinih bolesti, a koje se temelje na opisanim kriterijima pouzdanosti. Pro tome je važno da se iste preporuke i redovito

obnavljaju, u skladu sa novijim rezultatima medicinskih istraživanja ili kliničkih spoznaja i iskustava.

**Korištenje smjernica u svakodnevnom radu pomaže da se unaprijedi pristup bolesnicima i definiraju okviri racionalnog, odnosno optimalnog liječenja šećerne bolesti.** Time se postiže primjerena kontrola bolesti, najvažniji preduvjet za uspješnu prevenciju komplikacija. Kako kronične komplikacije predstavljaju najveći udio u ukupnim troškovima liječenja šećerne bolesti, njihova prevencija omogućava racionalizaciju troškova i dugoročno gledano uštedu zdravstvenom sustavu.

Dijabetološki stručnjaci u Republici Hrvatskoj izradili su i nakon toga dopunili smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti koje su sadržajem vrlo slične preporukama u smjernicama Europskog dijabetološkog društva. Medicinska struka danas ima nedvojbene dokaze da snižavanje koncentracije glukoze u plazmi prema nižim vrijednostima omogućava odgađanje i manju pojavu komplikacija, posebice onih na malim krvnim žilama koje mogu dovesti do sljepoće ili zatajenja funkcije bubrega u oboljelih. Opterećenje komplikacijama je prepoznato kao problem u svim razvijenim zdravstvenim sustavima, a i predmet je razmišljanja stručnjaka i specijalista diljem svijeta. Stoga ne čudi da su u novim preporukama Europskog dijabetološkog društva izdanim ove godine komplikacije i kvaliteta života oboljelih zauzeli središnje mjesto u liječenju šećerne bolesti. Prepoznavanje rizika razvoja komplikacija, uspješna prevencija i pravovremeno liječenje su ključ uspjeha kako bi akcije i strategije liječenja zaista smanjile negativne učinke bolesti na društvo.

Naravno, tome treba pristupiti individualno. Stoga, **individualni pristup predstavlja zlatni standard u liječenju osoba sa šećernom bolesti.** Ciljeve liječenja i odabir medikamentozne terapije treba prilagoditi pojedincu, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne komplikacije i cijenu lijekova. Brojni lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti predstavljaju važan napredak u stručnom i znanstvenom smislu, ali njihova učinkovita primjena u svakodnevnoj praksi zahtijeva dobro razumijevanje mehanizma djelovanja, svih prednosti kao i njihovih mogućih štetnih učinaka.

**Postupkom referenciranja koji HZZO provodi za skupine lijekova za liječenje šećerne bolesti ne uvažavaju se preporuke navedene u smjernicama, ignoriraju se dokazi prikupljeni kliničkim ispitivanjima kojima je dokazana različita klinička djelotvornost pojedinih lijekova unutar terapijskih podskupina, kao i druga saznanja o dodatnim poželjnim učincima u liječenju bolesnika ili dodatna ograničenja koja imaju pojedini lijekovi.**

### **Posljedice koje trpe oboljeli**

Pristup farmakološkom liječenju određen je tipom šećerne bolesti. Budući je šećerna bolest tipa 2 kronična s progresivnim karakterom, mogućnost primjene različitih neinzulinski lijekovi za snižavanje glukoze kao i pripravaka inzulina te njihovo međusobno kombiniranje uvažavajući aditivni učinak lijekova s različitim mehanizmima djelovanja od izuzetne je važnosti. Intenziviranje terapije se mijenja ovisno o stupnju hiperglikemije u pojedinca. Pri tome je važno uzeti u obzir učinak pojedinog lijeka na glikemiju i sve ostale čimbenike koji

utječu na uspješnost liječenja: rizik hipoglikemije, nuspojave, prisutnost drugih bolesti u pacijenta kao i cijenu. Neki od novijih lijekova za liječenje šećerne bolesti imaju snažan učinak na regulaciju glikemije pa su važni za primjenu već u najranijim fazama liječenja, a isto tako svi ostali navedeni čimbenici mogu biti razlog njihovog ranog uvođenja. Međutim, takvi lijekovi na Listi lijekova HZZO-a uglavnom se nalaze na Listi B uz doplatu. **Ograničavanje njihove primjene, kroz uvođenje doplate koja je neprihvatljiva za većinu bolesnika, dovodi do prelaska bolesnika na jeftinije opcije u liječenju koje podrazumijevaju primjenu lijekova s većim brojem nuspojava i većim rizikom pojave hipoglikemija.** Samim time se pogoršava suradljivost bolesnika, ne postiže se dobra reguliranost glikemije, a posljedica je učestalija potreba za intenziviranjem terapije (dodavanje više lijekova radi potrebe povećanja hipoglikemijskog učinka) i veće korištenje drugih usluga u zdravstvu (dijagnostičkih i ostalih specijalističkih usluga) koje u konačnici ne dovode do ušteda, a ujedno ubrzavaju razvoj komplikacija. **Sadašnje stanje dostupnosti lijekova zahtjeva sudjelovanje oboljelih u troškovima lijekova već od samog početka bolesti.**

Intenziviranje terapije u **osoba sa šećernom bolesti tipa 2** može napredovati do primjene inzulina prema shemi koja se primjenjuje u tipa 1 bolesti. Iako ova terapijska shema omogućava najprecizniju i fleksibilnu nadoknadu potreba za inzulinom, složena je i teško se savladava posebice kad se radi o starijim osobama sa šećernom bolesti tipa 2. **U ovom stadiju bolesti većina oboljelih ima značajnu inzulinsku rezistenciju, pa ove osobe uglavnom trebaju veće doze inzulina, a posebice je to slučaj u pretilih osoba. U slučaju doplate inzulina, to će predstavljati još veće opterećenje za oboljele.**

**Kod osoba sa šećernom bolesti tipa 1 liječenje zahtjeva nadoknadu inzulina kako ne bi bili životno ugroženi.** Standard u liječenju, preporučan u stručnim smjernicama, primjena je intenzivirane inzulinske terapije. Na taj način se oponaša prirodno lučenje inzulina i postiže stroga kontrola glikemije, koja treba biti bliska fiziološkim vrijednostima. Za bazalne potrebe daje se inzulin dugog djelovanja, jedna ili dvije doze, te doza inzulina kratkog djelovanja prije svakog obroka.

Početak djelovanja, maksimalno djelovanje i duljina djelovanja inzulina predstavljaju tri kritične točke u terapijskom učinku koje variraju ovisno o vrsti inzulina. Sukladno njima određuje se dijetetski režim, broj doza inzulina, kao i količina apliciranih jedinica inzulina. Na temelju izmjerenih glikemijskih profila i poznavanjem farmakokinetike određenog inzulina, moguće je odrediti najbolji pripravak i dozu inzulina za individualan pristup pacijentu.

U navedenoj terapijskoj shemi primjenjuju se pripravci inzulinskih analoga jer učinak kratkodjelujućih inzulinskih analoga nakon supkutane injekcije nastupa brže i djeluje kraće u odnosu na humani inzulin što je posebno važno u svakodnevnom životu. Time se postiže manje epizoda hiperglikemija nakon jela i hipoglikemija tijekom jela u odnosu na humani inzulin. Osim toga, primjena dugodjelujućih inzulinskih analoga u ovoj terapijskoj shemi pokazuje ukupno nižu incidenciju hipoglikemija, posebice noćnih koje mogu biti ozbiljne.

Moderni oblik inzulinskog liječenja je liječenje inzulinskim pumpama odnosno kontinuirana supkutana primjena inzulina. Za liječenje inzulinskim pumpama koriste se isključivo analozi humanih inzulina - lispro, aspart, glulizin, jer ovi pripravci ne stvaraju precipitate u kateterima pumpe kao što je to slučaj s humanim inzulinom.

Strogom regulacijom glikemije moguće je odložiti nastanak dijabetičkih komplikacija u tipu 1 šećerne bolesti koje remete kvalitetu i trajanje života, te znatno podižu troškove zdravstvene zaštite. To je posebno važno zbog činjenice da su kod ovog tipa bolesti u velikom broju zastupljeni mlađi bolesnici koji su najvulnerabilnija populacija te zahtijevaju posebnu skrb i nadzor. Isto vrijedi i za oboljele trudnice s gestacijskom šećernom bolesti.

Uvođenje doplate koja je neprihvatljiva za većinu bolesnika, dovest će do prelaska bolesnika na jeftinije opcije u liječenju. **Prebacivanje bolesnika na drugu vrstu inzulina ili na inzulini drugog proizvođača mora se provesti pod strogim liječničkim nadzorom. Zbog promjene u jačini, zaštićenom nazivu (proizvođaču), vrsti inzulina (topljivi, izofan, predmiješani), podrijetlu (humani, analog ljudskog inzulina) i/ili načinu proizvodnje inzulina (rekombinantna DNK tehnologija) biti će potrebno prilagoditi dozu jer pojedini inzulini nisu izravno međusobno zamjenjivi.** Ako je prilagodba potrebna, ona se može provesti kod prve doze ili tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci. U bolesnika kojima se razina glukoze u krvi značajno poboljšala, npr. intenziviranjem inzulinske terapije, neki ili svi upozoravajući simptomi hipoglikemije mogu nestati te ih na to treba upozoriti. Primjena neodgovarajućih doza ili prekid terapije, osobito kod dijabetičara ovisnih o inzulinu, može dovesti do hiperglikemije i dijabetičke ketoacidoze - stanja koja mogu biti smrtonosna. Liječenje ljudskim inzulinom može dovesti do stvaranja protutijela, ali je titar protutijela niži od onog na pročišćeni inzulini životinjskog podrijetla.

Samo u skupini dugodjelujućih inzulinskih pripravaka imamo biosličan lijek za inzulini glargin, najstariji dugodjelujući inzulinski analog. S tim da postoji novija formulacija inzulina glargina (300 jedinica inzulina glargina u 1 ml) koja je omogućila dugotrajnije i stabilnije djelovanje nego kod primjene inzulina glargina jačine 100 jedinica/ml u liječenju šećerne bolesti, a proizvođač lijeka navodi kako navedeni lijekovi nisu bioekvivalentni i time nisu izravno međusobno zamjenjivi.

Zaključno, zdravstveni sustav u Republici Hrvatskoj nije prilagođen liječenju kroničnih bolesti zbog kratkoročne usmjerenosti na troškove umjesto dugoročne usmjerenosti na ishode liječenja. Dodatni problem je uobičajena praksa da se troškovi za lijekove i troškovi za liječenje komplikacija gledaju odvojeno umjesto da se samu bolest, odnosno oboljelog i njegove potrebe za zdravstvenom zaštitom kao i troškove prati u tom smislu kroz cijeli zdravstveni sustav.

Prim. mr. sc. Manja Prašek, dr.med.,

Dijabetolog u mirovini