



**Predsjednik:**

prof.dr.sc. Sanjin Rački

**Prvi dopredsjednik:**

prof.dr.sc. Nikolina Bašić Jukić

**Članovi upravnog odbora:**

dr.sc. Karmela Altabas

dr. Žarko Belavić

doc.dr.sc. Bubić Ivan

prim.mr.sc. Ljubica Bubić-Filipi

prof.dr.sc. Krešimir Galešić

dr. Marijana Gulin

prim.dr.sc. Marko Jakić

prim.mr.sc. Nikola Janković,

prof.dr.sc. Petar Kes,

doc.dr.sc. Mladen Knotek

prof.dr.sc. Dragan Ljutić, bivši predsjednik

dr.sc. Mario Laganović

dr. Mario Pehar

dr. Siniša Šefer

Zagreb, 6.9.2013.

Ministar zdravlja

Prof.dr.sc. Rajko Ostojić

Ministarstvo zdravlja

Zavod za transplantaciju i biomedicinu

Mirela Bušić, dr.med., pomoćnica Ministra

Ravnatelj HZZO

Siniša Varga, dr.dent.med.

HZZO

Povjerenstvo za lijekove

**Predmet: mišljenje stručnog društva o uporabi i propisivanju generičkih lijekova za imunosupresiju nakon transplantacije solidnih organa**

Poštovani,

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) HLZ, na elektroničkoj sjednici Upravnog odbora HDNDT, održanoj 5. rujna 2013. godine, raspravljalo je o uporabi i propisivanju generičkih lijekova za imunosupresiju nakon transplantacije solidnih organa te donijelo slijedeće

**MIŠLJENJE**

- Imunosupresivni lijekovi imaju brojne specifičnosti u odnosu na druge lijekove.

- Dobro poznavanje osobina pojedinog imunosupresiva, međudjelovanja s drugim lijekovima koji se primjenjuju u pojedinog bolesnika, kao i mogućih neželjenih sporednih pojava djelovanja lijeka, neophodno je za individualizaciju imunosupresivnog liječenja i za praćenje bolesnika.
- Članovi HDNDT smatraju da sigurna uporaba generičkih imunosupresiva zahtijeva stroga pravila:
  - 1. liječenje imunosupresivnim lijekovima je vrlo odgovoran zadatak koji može uspješno raditi samo posebno educirani internist-nefrolog ili pedijatar-nefrolog
  - 2. samo nefrolog može preporučiti zamjenu imunosupresivskih lijekova bez obzira da li se radi o drugoj skupini lijekova ili o generičkim pripravcima istog lijeka. Automatska administrativna mjera inkorporirana u sustav e-recepta na razini liječnika opće medicine ne može biti osnova za promjenu imunosupresivne terapije kod transplantiranih bolesnika.
  - 3. ne preporučuje se mijenjanje i opetovano prevođenje između različitih generičkih oblika istog lijeka budući da različiti generički oblici nemaju međusobno dokazanu bioekvivalenciju odgovarajućim kliničkim ispitivanjem bioekvivalencije.
  - 4. Bolesnici trebaju biti obučeni o vrstama i djelovanju imunosupresivskih lijekova, kao i informirani o promjeni vrste lijeka
  - 5. svaka promjena oblika lijeka zahtijeva učestalo praćenje bolesnika radi određivanja koncentracije lijeka i učinkovitosti terapije
  - 6. Uvođenje novih generičkih oblika lijeka u kliničku praksu zahtijeva poseban oprez i učestalo praćenje bolesnika, prije šire primjene na većoj skupini bolesnika
  - 7. Osobit je oprez potreban prilikom uporabe generičkih imunosupresiva u neposrednom poslije-transplantacijskom tijeku kada je presadak najosjetljiviji kako na toksične učinke lijeka, tako i na posljedice eventualne manje učinkovitosti, što se manifestira akutnim odbacivanjem.
- Stoga preporučamo da nadležnost i odgovornost u propisivanju imunosupresivnih lijekova i dalje imaju samo posebno educirani internisti-nefrolozi ili pedijatri-nefrolozi za imunosupresiju nakon transplantacije bubrega.  
**Promjenu lijeka od strane nedovoljno educiranih liječnika smatramo**

**potencijalno štetnim i opasnim za ishod transplantacije bubrega, ali i života bolesnika.**

- Predlažemo da se propisivanje immunosupresivnih lijekova izdvoji iz sadašnje preporuke liječnicima obiteljske medicine o automatskom prebacivanju na generičke lijekove i da se u **sustav e-recepta ugradi upozorenje da kod transplantiranih bolesnika promjenu vrste immunosupresiva provodi specijalist nefrolog.**
- **Članovi HDNDT smatraju da će nekontrolirano propisivanje immunosupresivnih lijekova umjesto uštede dovesti do povećanog troška liječenja zbog zbrinjavanja komplikacija nastalih zbog nestručne uporabe lijekova za immunosupresiju.** Ovdje posebno ističemo akutno i ubrzano kronično odbacivanje presatka, infekcije (bakterije, virusi, gljive...), metabolički sindrom u transplantiranih bolesnika, limfoproliferativne bolesti, tumori...

#### **POJAŠNJENJE:**

Temeljem Statuta Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT), a u skladu sa Statutom Hrvatskog liječničkog zbora te u okviru zadaća HDNDT u svrhu predlaganja mjera poboljšanja zdravstvene zaštite osoba u djelokrugu svoje struke, praćenja i nadziranja istih, donosi stav i mišljenje o uporabi generičkih lijekova u immunosupresiji nakon transplantacije bubrega.

Republika Hrvatska tijekom posljednjeg desetljeća bilježi procvat transplantacijske medicine. U samom smo svjetskom vrhu prema broju darivatelja organa, ali i prema broju transplantacija, posebice bubrega, jetre i srca na milijun stanovnika. Time je značajno povećan broj osoba sa presađenim bubregom o kojima skrbe liječnici specijalisti - nefrolozi. Zadaća je nefrologa da nadzire cjelokupno liječenje osoba s presađenim bubregom te, između ostaloga, da daje preporuke o primjeni immunosupresivnih lijekova. Liječenje bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti u 5 stadiju postupkom transplantacije bubrega nudi bolju kvalitetu života i duže preživljenje bolesnicima, ali i značajnu uštedu društvu u cjelini s obzirom na nižu cijenu liječenja u odnosu na hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu. Potreba racionalizacije troškova u zdravstvu je bitni čimbenik održivosti čitavog sustava. U skladu s navedenim, sve se više nameće uporaba generičkih lijekova koji su u pravilu jeftiniji.

Imunosupresivna terapija ima brojne specifičnosti u odnosu na druge lijekove. Pred tom su skupinom lijekova veliki zahtjevi: sprječavanje akutnog odbacivanja presađenog organa uz najmanju moguću toksičnost i neželjene sporedne pojave liječenja. Imunosupresivi osiguravaju funkciju presađenog organa djelujući na imunološki sustav domaćina. Nisu selektivni, zbog čega se značajno povećava rizik za razvoj infekcija i zloćudnih bolesti upravo zbog potiskivanja funkcije imunološkog sustava. Suvremeni su imunosupresivi izrazito učinkoviti, ali nažalost i toksični lijekovi od kojih većina pripada tzv. „lijekovima uske terapijske širine“ što znači da se male promjene koncentracije lijeka povezuju sa značajnim promjenama učinkovitosti i toksičnosti. Zbog toga je potrebno pratiti njihovu koncentraciju u serumu bolesnika i dozu lijeka prilagoditi izmjerenim vrijednostima.

Raspon neželjenih nuspojava imunosupresiva je dobro istražen u brojnim istraživanjima koje je potrebno provesti prije registracije lijeka, ali i kasnijim istraživanjima faze IV kliničkih ispitivanja, te prikazima slučajeva i iskustvima iz transplantacijskih centara širom svijeta. Dobro poznavanje osobina pojedinog imunosupresiva, međudjelovanja s drugim lijekovima koji se primjenjuju u pojedinog bolesnika, kao i mogućih neželjenih nuspojava djelovanja lijeka, neophodno je za individualizaciju imunosupresije i za praćenje bolesnika.

Generički lijek je kopija lijeka koja je identična izvornom lijeku sa zaštićenim imenom: identičan u dozi, sigurnosti i načinu uporabe, mehanizmu i jačini djelovanja, kvaliteti i samoj namjeni. Bioekvivalencija generičkog lijeka je odsutnost značajne razlike u stopi i opsegu u kojem aktivna tvar iz farmaceutskog oblika postaje dostupna na mjestu djelovanja u tijelu kada se unese pod istim eksperimentalnim uvjetima kao i originalni lijek usporedbe. Tipična studija bioekvivalencije uključuje 18-36 mladih, zdravih osoba, a parametri koji se određuju su vršna koncentracija aktivne tvari ( $C_{max}$ ), vrijeme do vršne koncentracije ( $t_{max}$ ) i površine ispod koncentracijskih krivulja ( $AUC$ ,  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-inf}$ ) što su surogati bioekvivalencije.

Prema važećem hrvatskom Pravilniku ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalenciji lijekova (NN 71/99 čl. 41. St 2.) navedeni parametri uz 90% interval i pouzdanost moraju se uklapati unutar propisanog raspona 85-120%

Problem u pojednostavljenom prenošenju informacija dobivenim studijama bioekvivalencije provedenim za imunosupresivne lijekove jest činjenica da se ne radi o mladim, zdravim muškarcima, već o teško bolesnim ljudima različite dobi i

spola koji imaju čitav niz komorbiditeta i troše još desetak drugih lijekova osim imunosupresije. Jasno je da su potrebna dodatna istraživanja na populaciji bolesnika s transplantiranim bubrega prije sigurne šire uporabe bila kojeg generičkog imunosupresiva. Za razliku od američke regulatorne agencije (FDA), Europska unija ima stroži režim registracije lijekova uskog terapijskog indeksa. Revidirane smjernice definiraju prihvatljivi raspon AUC unutar 90,00-111,11 %.

HDNDT se ne protivi uporabi generičkih imunosupresiva. Često je primjena imunosupresije u bolničkim uvjetima ograničena odabirom lijekova koje bolnica u kojoj se provodi transplantacija naručuje, što nefrolozima onemogućava odabir imunosupresije. U bolničkim uvjetima je potrebno osigurati odabir imunosupresivnih lijekova kako bi se imunosupresivna terapija mogla individualizirati i u potpunosti prilagoditi svakom bolesniku. Osobite je opasno automatizmom mijenjati imunosupresivnu terapiju u hospitaliziranih bolesnika bez obzira da li se radi o neposrednom poslije - transplantacijskom liječenju ili o naknadnim hospitalizacijama koje su uvijek povezane s povećanom ranjivosti i bolesnika i presatka. Češća potreba određivanja koncentracije lijeka, plaćanje putnih troškova, eventualne nuspojave lijeka i poremećaji funkcije presatka poskupljuju liječenje bolesnika. Ne treba zaboraviti da to u konačnici vodi najskupljem obliku nadomještanja bubrene funkcije - dijalizi, a bolesnik je prinuđen čekati na novi bubreg u zdravstveno lošijim okolnostima, a često i sa manjim izgledom za ponovljenu transplantaciju.

HDNDT svoj stav i mišljenje temelji dugogodišnjim iskustvom hrvatskih liječnika specijalista -nefrologa koji je u potpunosti sukladan sa stavom Europskog društva za transplantaciju organa objavljenim u stručnoj medicinskoj literaturi (Van Gelder T, Asberg A, Barrou 8 i sur. Advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant Int* 2011; 24:1135-41) koji također ne preporučuje automatsko mijenjanje imunosupresivne terapije mimo liječnika specijaliste:

*Switching between the brand name drug and a generic formulation, and also between different generic formulations should be initiated only by the transplant physician (in this report with this term we refer to a practitioner specialized in transplantation medicine, either a transplant physician or a transplant surgeon)*

U cilju zaštite zdravlja i života bolesnika s transplantiranim bubregom, ali i očuvanja prepoznatljivosti nefrološke struke, članovi HDNDT jednoglasno traže jasni stav i preporuku HZZO i Ministarstva zdravlja kojom se propisivanje, mijenjanje vrste i doze lijekova za imunosupresiju, a bez obzira da li se radi o originatorima ili generičkim lijekovima, stavlja u isključivu nadležnost (i odgovornost) nefrologa. Naš je zahtjev utemeljen na principima dobre medicinske prakse.

S poštovanjem,

Predsjednik HDNDT

Prof.dr.sc. Sanjin Rački, dr.med.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Sanjin Rački", with a stylized flourish at the end.