

Uticaj intelektualne svojine na prodajnu cenu lekova ****

Rezime: Nema sumnje da je dodela patenta (i zaštita intelektualne svojine) bila ključna za osiguranje visokog povraćaja sredstava za inovativnu farmaceutsku industriju. Ove barijere za ulazak konkurencije su dozvolile inovativnoj industriji da cenama koje tržište može da podrži osigura vraćanje ulaganja u istraživanje i razvoj. U isto vreme, generička industrija, koja je odigrala ključnu ulogu obezbeđujući više jeftinijih lekova za potrošače (pacijente), po isticanju patenata za originalne lekove, takođe može biti inovativna. Prema tome, tržištu i društvu su potrebna oba tipa kompanija i lekova. Informativni i analitični pogled na zdravstvenu politiku cena i nadoknada bi mogao pomoći procesu strateškog planiranja cena i nadoknada u državi.

Ključne reči: intelektualna svojina, cene, lekovi

Summary: No doubt the granting of patents (and intellectual property protection) has been key to ensure high returns for the innovative pharmaceutical industry. These barriers to entry to competitors have allowed the innovative industry to price its medicines at values that the market could bear ensuring high returns of the investment in the research and development. At the same time, the generic industry, which has played a key role in providing more affordable live saving medicines for consumers (patients), after expiration of the patents for the origin medicines, could be innovative too. Therefore, markets and societies need both types of companies and medicines. An informative and analytical view on healthcare policies on pricing and reimbursement could help the pricing and reimbursement strategy planning process in a state.

Keywords: intellectual property, price, medicine

1. UVOD

Sve države u svetu imaju organizovanu zdravstvenu zaštitu i vode računa o tome da visina troškova bude što niža ali ne na račun kvaliteta usluga-lečenja. Koje usluge imaju "značajan" ili "neznat, nikakav" uticaj na

* Rad je primljen 23. jula 2009. godine i bio je dvaput na reviziji kod autora

** Ekonomski institut, Beograd, sjovanovic@ecinst.org.rs

*** Hemofarm a.d., Vršac; Medicinski fakultet, Beograd

**** Rad predstavlja deo rezultata istraživanja na projektima TR-20137, 145020 i 149011 finansiranih od strane MNTR

zdravstveni ishod, danas se može utvrditi kroz proces procene zdravstvenih tehnologija.

Značajan napredak u definisanju "paketa" zdravstvenih usluga postignut je uvođenjem standarda i principa, kao što su analize efikasnosti, uspešnosti i isplativosti (cost-effectiveness). Postoji veliki broj zdravstvenih tehnologija ali mi navodimo sledeće: lekovi, medicinska sredstva, dijagnostičke tehnike, hirurške procedure (vidi / 9 /).

Način i obim "pokrivanja" troškova zdravstvenih usluga zavise od modela zdravstvenog osiguranja.

Bizmarkov model postoji u Nemačkoj, Austriji, Francuskoj, Luksemburgu, Belgiji, Sloveniji, Češkoj, Srbiji, Japanu, itd. Model se temelji na principu neprofitnosti i solidarnosti među svim osiguranim licima i njihovom organizovanju u posebnim organizacijama (agencije, fondovi, zavodi).

Beveridžev model ima Velika Britanija, Irska, skandinavske zemlje, Kanada, Australija, Novi Zeland. Prema ovom modelu dostupnost zdravstvenih usluga i njihovo finansijsko pokriće obezbeđuje država koja osniva (obezbeđuje) zdravstvene kapacitete (bolnice, lekare), finansira njihov rad i upravlja celim sistemom. Sistem se temelji na solidarnosti ali u upravljanje sistemom nisu uključeni osiguranici i poslodavci.

Semaškov model u Evropi više ne postoji. U istočnoevropskim zemljama kao ostatak socijalističkog modela ostali su neki njegovi elementi, a postoji u Kini, Severnoj Koreji, Mongoliji, Vijetnamu, Kubi itd. Model predviđa da država obezbedi kvalitetnu i svima dostupnu zdravstvenu zaštitu, bez ikakvih doplata ili učešća privatnih sredstava.

Tržišni model je poznat u SAD i, u manjem obimu, u drugim državama.

Smatra se da danas u Evropi nema "čistih" navedenih modela. Države preuzimaju potrebne i korisne elemente iz drugih modela. U Evropi su nazastupljeniji Bizmarkov i Beveridžev model (vidi / 20,34,35).

Svetska zdravstvena organizacija procenjuje vrednost zdravstvenih tehnologija (VZT) po odnosu DIALY (godine života korigovane u odnosu na nesposobnost) i bruto domaćeg proizvoda po glavi stanovnika (BDPpc) (vidi 23 /):

$VZT/DAILY < BDPpc$: veoma isplativa tehnologija
 $BDPpc < (VZT) / DAILY < 3x BDPpc$: isplativa tehnologija
 $(VZT)/DAILY > 3xBDPpc$: neisplativa tehnologija

Predmet ovog rada je sagledavanje načina formiranja cena lekova , refundacija troškova i uticaj intelektualne svojine na ovu oblast.

Lekovi i medicinska sredstva su proizvodi farmaceutske industrije specifični po svojoj nameni. Zbog toga su pred ovu industriju postavljeni posebni zahtevi u oblasti proizvodnje i prometa. Istraživanje i razvoj novih proizvoda zahteva

posebna znanja, značajna ulaganja i dugoročna ispitivanja koja imaju visok stepen rizika. Uvođenjem patentne zaštite pronalazaka u ovoj oblasti, vlasnicima patenata je obezbeđena mogućnost vraćanja uložених sredstava i ostvarenje znatne dobiti. Smatra se da farmaceutska industrija u potpunosti zavisi od patenata i po tom osnovu je podeljena na inovativnu (proizvođače originalnih zaštićenih lekova) i generičku industriju. Poslednjih godina ovakva podela je sve manje oštra jer generička industrija ima značajne pronalaskе/ patente u oblasti generika (inovativna generička industrija), dok proizvođači originalnih lekova, sve češće, proizvode i generičke lekove.

2. REGULATORNI ASPEKTI PROMETA LEKOVA I UTICAJ INTELEKTUALNE SVOJINE

Zakon o lekovima i hrani izglasан u SAD 1962. godine predstavlja prekretnicu u regulisanju prometa lekova. Ovim zakonom se zahtevaju dokazi o bezbednosti i efikasnosti lekova. Pripremljeni registracioni dosije se dostavlja Američkoj organizaciji za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA), koja nadgleda ovaj proces i odobrava puštanje lekova u promet na tržištu SAD. Po istom ili sličnom modelu nacionalnim zakonom o lekovima (i medicinskim sredstvima) regulišu se uslovi registrovanja leka, proizvodnje i dobijanja dozvole za stavljanje gotovог leka u promet u većini zemalja u svetu.

Evropska unija (EU) ima centralizovani postupak za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet koji sprovodi Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency, EMEA) ali i mogućnost nacionalnog postupka za dobijanje dozvole koji vode nacionalne agencije (vidi / 21 /).

Postoje tri procedure za stavljanje leka u promet na tržište EU:

- centralizovana (uglavnom biotehnołoški i inovativni lekovi) koja vodi do jedinstvene autorizacije važeće za sve zemlje članice
- decentralizovana (na osnovu principa međusobnog priznanja)
- nacionalna procedura (ograničena na prijave od lokalnog interesa).

Prema svim navedenim procedurama kada farmaceutska kompanija ima lek koji želi da plasira na tržište, mora da sprovede seriju kliničkih ispitivanja pod nadzorom regulatornog organa (Agencije za lekove). Za dobijanje dozvole za kliničko ispitivanje leka na ljudima, kompanija mora prethodno da dostavi regulatornim organima podatke o laboratorijskom ispitivanju, kao i podatke o ispitivanjima primene leka na životinjama. Na osnovu svih dobijenih rezultata regulatorni organ donosi odluku o davanju dozvole za stavljanje leka u promet. Međutim, da bi se lek mogao da plasira na tržište, pored navedene regulative, mora se voditi računa o poštovanju prava intelektualne svojine (odnosno industrijske svojine), pre svega o patentnoj zaštiti i zaštiti žigova.

2.1. **Zaštita intelektualne svojine**

Velike farmaceutske kompanije znaju da je neophodno već kod otkrivanja i početne karakterizacije nove supstance sa potencijalnom farmaceutskom primenom započeti proces patentne zaštite. Kako je patent teritorijalno pravo vremenski ograničeno (20 godina), kompanije prijavljuju veći broj patentnih prijava obezbeđujući mrežu patenata po sadržini i tržištima. Treba naglasiti da je najznačajniji **osnovni patent** za **novu lekovitu supstancu** (materiju) jer vlasniku pruža **apsolutna prava**. Po isteku važenja ovakvog patenta postoji mogućnost plasmana na tržište generičkog leka, koji može biti potpuna kopija originalnog leka ili da sadrži i određene inovacije. Složen i skup postupak patentne zaštite je olakšan harmonizacijom zakonske regulative. Danas na globalnom planu, za članice Svetske trgovinske organizacije (STO) važe zahtevi, odnosno članice su dužne da poštuju i u nacionalne zakone implementiraju odredbe Sporazuma o trgovinskim aspektima prava intelektualne svojine (Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights, TRIPS), kojim se obezbeđuje pravo na patentibilnost u svim tehnološkim oblastima za pronalaskе, bilo proizvode ili postupke, ukoliko su novi, uključuju inventivni nivo i pogodni su za industrijsku primenu (vidi / 13 /). TRIPS dozvoljava izuzeće od patentibilnosti pronalazaka koji se odnose na dijagnostičke, terapijske i hirurške postupke za lečenje ljudi ili životinja i ne zahteva produženje važenja patenta po isteku perioda od 20 godina.

TRIPS jasno određuje prava prema vrsti pronalaska / patenta jer je navedeno da patent obezbeđuje njihovom vlasniku ekskluzivna prava:

- a) Za patent za **proizvod** obezbeđuje da treća strana bez saglasnosti vlasnika ne može da: proizvodi, koristi, nudi na prodaju ili uvozi za ove svrhe taj proizvod;
- b) Za patent za **postupak**, obezbeđuje da treća strana ne može bez saglasnosti vlasnika da koristi, nudi na prodaju, prodaje ili uvozi za ove svrhe bar proizvod dobijen direktno tim postupkom.

Vlasnik patenta ima, takođe, pravo na prenos prava, transfer sukcesijom ili zaključivanjem licencnih ugovora (član 28).

Međutim, iako su navedena patentna prava ekskluzivna, TRIPS dozvoljava mogućnost ograničenja prava dodelom prinudne licene pri određenim uslovima (član 31).

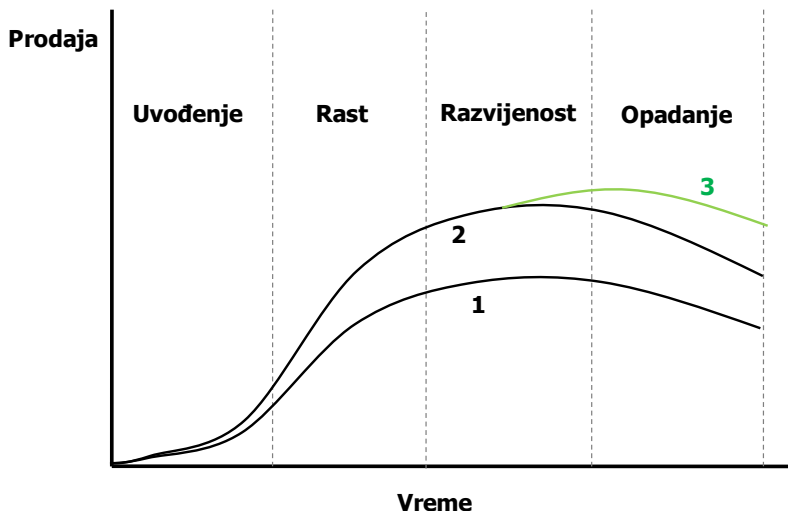
TRIPS posebnu pažnju poklanja zaštiti žigova i čuvanju poslovne tajne, posebno u okviru dokumentacije za dobijanje dozvole za puštanje proizvoda u promet.

Iako je u oblasti regulative patentne zaštite postignut znatan stepen harmonizacije na svetskom planu, prema izuzećima od patentibilnosti razlikujemo dva sistema. Konvencija o evropskom patentu (KEP) je zadržala izuzeća u odnosu na patentibilnost metoda lečenja: Ne smatraju se pronalascima koji mogu biti industrijski primenjeni metode hirurškog ili terapijskog lečenja ljudi ili životinja i dijagnostičke metode primenjene na ljudima

i životinjama. Ova odredba se ne primenjuje na proizvode, naročito supstance ili kompozicije, koje služe za primenu jedne od ovih metoda (član 52.4 KEP) (vidi / 15 /). Navedeno izuzeće od patentibilnosti u odnosu na metod primene ne znači da ne postoji mogućnost zaštite nove primene u ovoj oblasti. Evropska praksa (i regulativa) je uvela mogućnost zaštite nove medicinske primene kao nove indikacije. Pri tom se zaštita prve medicinske primene ("first medical use") ocenjuje kao patent za proizvod, dok se zaštita druge medicinske primene ("second medical use"), i sledećih, smatra patentnim zahtevom za postupak ("process claim"). Američka regulative (Zakon o patentima SAD) nema izuzeća od patentibilnosti metoda primenjenih na ljudskom i životinjskom telu, odnosno, moguća je zaštita metoda primene ("method of use") (vidi /28/).

Kako je već navedeno, patentna zaštita nove lekovite supstance (Active Pharmaceutical Ingredient, API) obezbeđuje apsolutno pravo, firma ima **originalni lek**. Po prestanku važenja ovog patenta lek postaje **generik** koji se može na tržište plasirati sa zaštićenim imenom (žigom) ili nezaštićenim imenom (International Nonproprietary Names, INN).

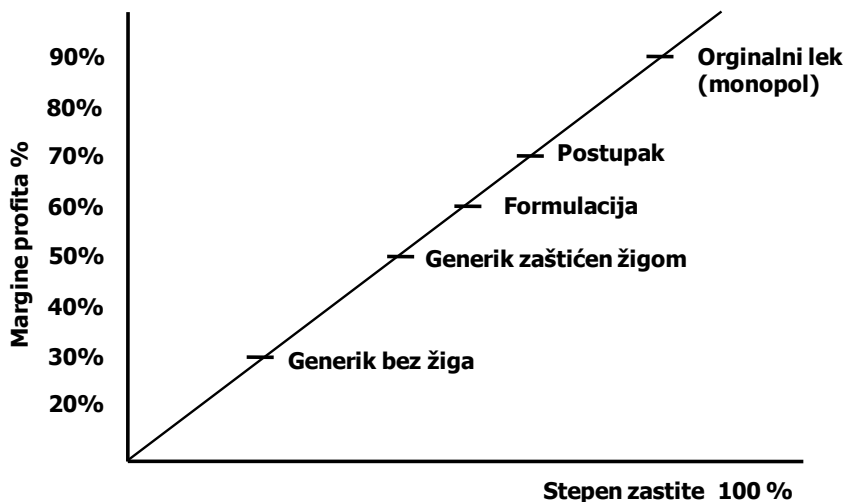
Na Slici 1. je prikazan životni ciklus leka koji, kao i za svaki drugi proizvod, sadrži uvođenje na tržište, rast, razvijenost i opadanje (1). Kombinacijom elemenata intelektualne svojine firma može uticati na izgled navedenog grafikona, odnosno, na obim prodaje. Ukoliko firma ima patent za originalni lek, "S" deo krive je od uvođenja strmiji (2), monopol na tržištu obezbeđuje veću prodaju. Zaštitom novog patenta za inovaciju/ pronalazak na proizvodu dodatno se obezbeđuje monopol na tržištu i uvećanje prodaje. Zaštitom žiga koji obeležava proizvod i vremenom postaje poznat, period razvijenosti se produžava i opadanje nastupa kasnije (3) (vidi / 6, 7/).



Izvor: /6/

Slika 1.- Tržišni ciklus leka

Stepen zaštite intelektualne svojine direktno utiče na mogućnost ostvarenja profita. Na Slici 2 je prikazano da patent za aktivnu supstancu (**originalni lek**) obezbeđuje do 90% mogućeg profita, patent za postupak dobijanja supstance oko 70% profita, patent za formulaciju oko 60% , generik zaštićen žigom oko 50% i generik bez zaštićenog žiga oko 30% moguće ostvarivog profita (vidi / 6, 7/).



Izvor: /6/

Slika 2.- Odnos stepena zaštite intelektualne svojine i mogućeg profita

Postavlja se pitanje kako patenti na snazi utiču na mogućnost istraživanja i pripremu registracione dokumentacije bez povrede prava. Sasvim određeno se može reći da nacionalni zakoni o patentima dozvoljavaju aktivnosti u istraživačke svrhe ali se razlikuju u stepenu prepoznavanja komercijalnog cilja, odnosno mogućnosti pripreme registracione dokumentacije i pokretanju postupka registrovanja proizvoda u periodu važenja patenta. U ovoj oblasti regulative i praksa su se razlikovale u zemljama u okviru EU i SAD.

Američki Waxman-Hatchov zakon (1984) je obezbedio pravo inovativnim kompanijama na produženje važnosti patenta, dok su generičke kompanije dobile pravo na **skraćenu prijavu za novi lek** (Abbreviated New Drug Application, ANDA) na osnovu Roche-Bolarovog amandmana. Generičke kompanije su stekle pravo na slobodan produžetak istraživanja , pripremu registracione dokumentacije i pokretanje postupka za dobijanje dozvole kod FDA pre isteka važnosti patenta. Kako je za generičke kompanije važno koji su patenti bitni za generički lek koji razvijaju, FDA je obezbedio da se patenti navode u "Orange Book"-u (vidi /18/).

Države u okviru EU su., takođe, uvele mogućnost produženja patentne zaštite sistemom dodele sertifikata o dodatnoj zaštiti (Supplementary Protection Certificate, SPC) u trajanju do 5 godina. Direktivom 2004/27,, koja je dopuna Direktive 2001/83, uvedena je mogućnost slobodnog razvoja generičke kopije i

pre isteka patenta/SPC, odnosno pripreme skraćenog postupka registracije (vidi / 22 /).

Pored sistema patentne zaštite, države EU i SAD su obezbedile dodatni način za odlaganje pojave generičkog leka na tržištu zaštitom podataka koji se odnose na prvu registraciju leka sistemom "**data exclusivity**". Prema Direktivi 2004/27 za članice EU je taj period 8+ 2+1 godina za novu aktivnu supstancu, dok je u SAD za lekove koji sadrže novu aktivnu supstancu period ekskluzivnosti 5 godina a za lekove sa novom indikacijom 3 godine (vidi /12/).

Srbija, još uvek nije članica STO ali je svoju regulativu u oblasti intelektualne svojine usaglasila sa TRIPS-om. Zakon o patentima (2004) je usklađen sa KEP-om. U članu 59. je eksplicitno navedeno da se isključiva prava nosioca patenta ne odnose : (1) na primenu pronalaska ili upotrebu proizvoda izrađenog prema pronalasku u lične i nekomercijalne svrhe; (2) na radnje koje se preduzimaju **radi istraživanja i razvoja** koje se odnose na predmet zaštićenog pronalaska, uključujući radnje potrebne za dobijanje **odobrenja za stavljanje u promet proizvoda koji je lek namenjen ljudima ili životinjama, ili medicinski proizvod**; (3) na neposrednu i pojedinačnu pripremu leka u apotekama na osnovu pojedinačnog lekarskog recepta i na stavljanje u promet tako pripremljenog leka. Uvedena je mogućnost dodele sertifikata o dodatnoj zaštiti po isteku patenta, ali će ova odredba stupiti na snagu po ulasku Srbije u EU (vidi /33/). Srbija će promenama Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima uvesti "data exclusivity" ali će odredbe stupiti na snagu po ulasku države u EU (vidi / 31,32/).

2.2 Generički lek i generička industrija

Kako izbeći povredu prava po osnovu patenta tokom svojih aktivnosti na razvoju aktivne lekovite supstance ili formulisanog leka je od suštinskog značaja za generičku industriju, posebno zbog toga što vlasnici patenata i proizvođači originalnih lekova koriste intelektualnu svojinu u cilju što dužeg produženja životnog ciklusa originalnog leka. Generički lek predstavlja lek suštinski sličan originalnom leku, ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance u istom farmaceutskom obliku kao "referentni" lek, sa dokazanom bioekvivalencijom u poređenju sa "referentnim" lekom preko izvedenih odgovarajućih studija bioraspoloživosti (vidi / 31/).

Možemo da zaključimo da imati generički lek na tržištu podrazumeva (vidi /14/):

- 1) Čekanje dok patent(i) u odnosu na aktivnu supstancu prestane da važi
- 2) Oslanjanje na činjenicu da proizvođač originalnog leka ima proverenu sigurnost i efikasnost proizvoda
- 3) Dobijanje dozvole za funkcionalno ekvivalentan proizvod po prestanku važenja patenta
- 4) Pripremu skraćene dokumentacije za registraciju

U cilju diferenciranja, povećanju konkurentnosti i postizanja povoljnijih tržišnih pozicija generičke kompanije ulažu posebne napore i sredstva u razvoj novih

(specijalnih) tehnologija i proizvoda, koji imaju veću barijeru kod uvođenja na tržište ("high-barrier-to-entry generic products"), tako da možemo navesti nekoliko vrsta generika:

Klasični generici se nakon isteka osnovne patentne zaštite mogu plasirati na tržište pod internacionalno nezaštićenim imenom (INN) ili zaštićenim imenom, žigom (brended).

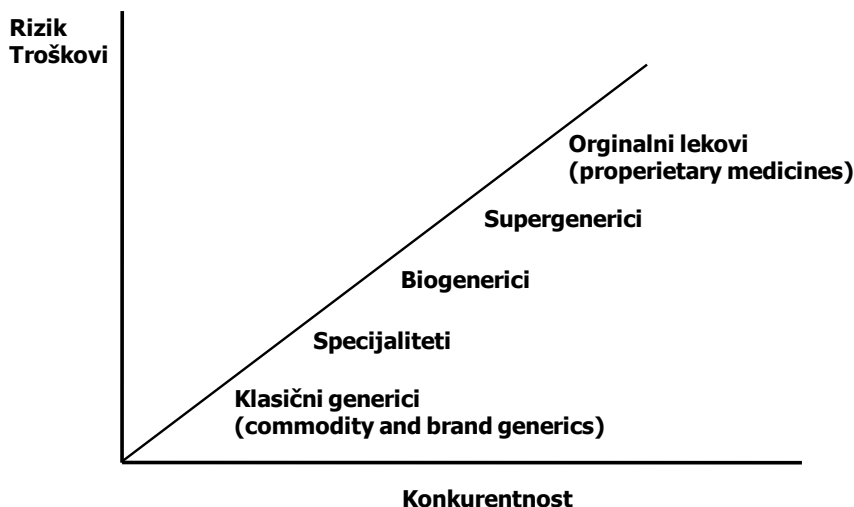
Specijaliteti su preparati poznate forme (tablete, injekcije) ali inovirane, na primer, sistem sa produženim oslobađanjem leka. Predstavljaju bioekvivalentne proizvode visoke barijere i imaju veće cene od klasičnih generika.

Biogenerici su bioekvivalentne ili klinički ekvivalentne verzije bioloških proizvoda. Njihovo uvođenje na tržište je složenije u odnosu na klasične generike.

Supergenerici su proizvodi sa visokom dodatnom vrednošću, dobijeni reformulacijom lekova različitog stepena. Imaju poboljšani terapijski efekat zasnovan na izvesnoj promeni strukture molekula (analogni aktivni ingredijent, "me too drugs") ili su nove soli, estri ili nove forme leka. Zahtevaju klinička ispitivanja i novu kompletnu registracionu dokumentaciju. Navodimo neke lekove tipa "me too drugs" (i decenije njihovog uvođenja):

1970: cimetidin, ranitidin ; 1980: omeprazol, lansoprazol ; 1990: losartan, valsartan, irbesartan

Postoji direktna korelacija između povećanja konkurentnosti(stepena inovacija, odnosno složenosti tehnologija) i povećanja rizika i troškova kod razvoja "novog" (inoviranog) leka, prikazano na Slici 3.



Izvor: /14/

Slika 3.- Odnos između nivoa rizika i konkurentnosti kod lekova

Navodimo neke primere biogenerika i supergenerika:

Patentna zaštita originalnih biotehnoloških lekova poslednjih godina ističe ali je ulazak na tržište biogenericima teži u odnosu na klasične generike jer je nemoguće postići potpunu reprodukciju leka i regulativa je strožija (vidi /3, 27/). Zbog toga veliki proizvođači originalnih biotehnoloških lekova, kao što su Amgen i Genentech, još uvek, ne osećaju veliki pritisak biogeneričkih kompanija. Smatra se da će 2010 biogenerici u vrednosti od 20 milijardi US\$ biti raspoloživi za uvođenje (vidi /11/).

Tako je nemačka kompanija STADA oglasila da od 2001. godine, u saradnji sa partnerima, razvija biogenerike za eritropoetin, filgrastim i beta-interferon (vidi / 25 /). Godine 2007, STADA je pustila u promet eritropoetin zeta pod zaštićenim imenom Silapo za države EU a Hemofarm AD isti proizvod pod zaštićenim imenom Eqrals za tržišta van EU (vidi /19/). Velika generička kompanija Teva je, takođe, najavila svoje učešće u plasmanu biogenerika, dok je Barr Laboratories ukazao da je kupovinom Plive povećao svoje mogućnosti za proizvodnju biogenerika (vidi /2/). Analitičari smatraju da će prvi veliki biogenerički proizvod biti Epogen (epoetin alfa, INN), Amgenov lek za lečenje anemije kod pacijenata na dijalizi. Epogen je u 2005. godini prodat u vrednosti od 2,5 milijarde US\$. Patenti za Epogen počinju da ističu 2011. godine (vidi /26/).

Tabela 1. Generici u 2008. godini

Zaštićeni naziv leka / (INN)	Kompanija	Indikacija	Prihod u 2007. u milijardama USD	Isticanja važenja patenta u 2008.
Fosamax / alendronate	Merck	osteoporoza	3,00	6. februara
Advair / fluticasone	GlaxoSmithKline	astma	6,00	12. februara
Serevent / salmeterol	GlaxoSmithKline	astma	0,5	12. februara
Sonata / zaleplon	Wyeth	insomnia	0,85	6. juna
Effexor XR / venlafaxine	Wyeth	depresija	3,70	13. juna
Lamictal / lamotrigine	GlaxoSmithKline	bipolarni poremećaj	2,00	22. juli
Topamax / topiramate	Ortho McNeil	epilepsija i migrena	2,50	26. septembar
Casodex / bicalutamide	AstraZeneca	kancer prostate	1,20	1. oktobar
Trusopt/ oxcarbazepine	Merck	glaukom	0,70	28. oktobar
Zerit /stavudine	Bristol-Maers Squibb	HIV	N/A	24. decembar

Izvor: /17/

Kao primer supergenika navodimo oralni oblik paclitaxela firme Ivax, generičke verzije Taxola, jednog od najprodavanijih lekova kod kancera koji se primenjuje intravenski. Rezultati ispitivanja oralnog oblika paclitaxela su pokazali da je po efektu porediv sa Taxolom ali da nema sporedne efekte koji se javljaju kod produžene infuzije (vidi /26/).

Tokom 2008. godine neki izuzetno prodavani originalni lekovi su postali generici jer su osnovni patenti istekli. U tabeli 1. su navedena zaštićena imena leka/ INN, kompanija proizvođač, indikacija, prihod u 2007. godini i datum isticanja važenja patenta(vidi /17 /).

Teva Pharmaceuticals i Barr Labs su prve generičke kompanije koje su dobile FDA dozvolu za proizvodnju i prodaju alendronata, generika Fosamaxa. Da bi smanjio gubitke zbog pojave generika Merck je uveo generičku verziju Fosamaxa (alendronata) preko kompanije Watson Pharmaceuticals (dajući licencu), koju će snabdevati tabletama alendronata (vidi /5/).

2.3 Specifični regulativni aspekti procene lekova i nadoknade troškova

Da li složen sistem patentne zaštite zaista obezbeđuje veći broj novih i/ ili inovativnih lekova na tržištu? Kakvi se rezultati ostvaruju u zemljama EU i SAD? Zanimljivi su sledeći podaci. Od 50 novih hemijskih supstanci uvedenih od 1980. godine, samo 16 je na osnovu pronalazaka iz Evrope, dok je 24 iz SAD. Od lekova uvedenih u periodu 1989-2000. godina, od 35% lekova na osnovu novog aktivnog ingredijenta samo 15% je rezultat "velikih inovacija", odnosno visoko inovativnog novog hemijskog entiteta, dok je 20% bez značajnog kliničkog unapređenja. Na osnovu starih izmenjenih ingredijenata je uvedeno čak 65% lekova, od toga čak 46% je bez značajnog kliničkog unapređenja, 11% bez kliničkog unapređenja i samo 8% sa kliničkim unapređenjem. (vidi /22/).

Takođe je zabeleženo da se manje od 50% takozvanih novih proizvoda registrovanih prema EU regulativi mogu smatrati kao zaista inovativni. Samo 15% lekova uvedenih u periodu 1989-2000 godine inovativnost zasnivaju na novoj aktivnoj supstanci i više od 50% novih lekova ne pokazuje značajno kliničko poboljšanje.

Generički lekovi su dostigli 50% izdatih lekova u okviru EU, uz udeo u trošku za lekove od 18% (podaci za 2008. godinu). Tako generički lekovi uštede zdravstvenim sistemima država u okviru EU 25 milijardi EUR svake godine (vidi /16/).

U tradicionalnom fokusu procene lekova su, pre svega, kvalitet, efikasnost i bezbednost. Klinička ispitivanja lekova su kontrolisana, randomizirana ispitivanja u kojima se lek ispituje u odnosu na placebo ili neki alternativni lek. Iako je regulativa harmonizovana i uvedeni standardi (Dobra klinička praksa) mogu se identifikovati neki problemi koji se odnose na rezultate kliničkih ispitivanja(vidi /9/):

Klinička ispitivanja često ne uključuju poređenje sličnih lekova:

1. U fokusu kliničkih ispitivanja je da se prikaže efikasnost, dok se manje pažnje posvećuje pitanju efikasnosti pod određenim okolnostima.
2. Krajnji cilj ispitivanja efikasnosti su često "krajnje tačke surogati", odnosno, tačke koje ne moraju biti direktno povezane sa poboljšanjem zdravlja bolesnika (na primer, hipolipemik koji snižava ukupni holesterol, ali ne menja odnos HDL / LDL holesterola. U praksi se dešava da se za lek, koji nije značajno efikasan u odnosu na placebo, statističkim manipulacijama ("skraćivanjem" i modiikovanjem grafikona) pokušava da dokaže "izuzetna"efikasnost.
3. Druge vrste informacija o efikasnosti leka, kao što su procene o kvalitetu života, još uvek su retke.

Međutim, mora se priznati da su široka dostupnost informacija o kvalitetu, efikasnosti i bezbednosti lekova umnogome pojednostavili zadatak onih koji donose propise i onih koji plaćaju zdravstvene usluge da odluče da li je lek koristan ili ne i kakva mu je vrednost.

Način i obim pokriva troškova za lekove (refundacija, participacija) zavise od modela zdravstvenog osiguranja i visine troškova. Ne postoje međunarodni niti evropski propisi ili direktive koji generalno propisuju način finansiranja zdravstvenih usluga ili posebno lekova. Ove odluke donosi svaka država pojedinačno, u okviru EU, imajući u vidu sledeće podatke:

1. Visina troškova za lekove(na nivou EU čine 15% od ukupnih troškova za zdravstvo)
2. Podaci o efikasnosti i bezbednosti mnogih lekova se kontinuirano pojavljuju
3. Postoje obimni dokazi o prekomernoj upotrebi i zloupotrebi lekova
4. Relativna lakoća u identifikovanju i procenjivanju lekova u poređenju sa drugim zdravstvenim tehnologijama.

U okviru EU, još uvek, postoji razlika u odabiru modela finansiranja i načinu formiranja cena u razvijenim zapadnim zemljama i novopridošlim članicama iz Istočnog socijalističkog bloka. Ipak može se reći, da je za države EU, prva značajna evropska dimenzija u metodologiji formiranja cena i nadoknade troškova usvajanje Direktive 89/105/EEC , koja je stupila na snagu početkom 1990. godine, i osigurala transparentne i verifikovane kriterijume u okviru zdravstvenog sistema. Navedena Direktiva je obezbedila da države članice svojom nacionalnom politikom ne uvode nikakva ograničenja na tržištu i podržavaju ideju jedinstvenog EU tržišta. Cilj Direktive je usvajanje transnacionalnih standarda, harmonizacija regulative i transparentnost donetih odluka o cenama. Međutim, Evropska komisija je prihvatila nacionalne razlike u okviru zdravstvenog sistema i prihvatila da harmonizacija cena nije realna mogućnost. Tokom godina, aktivnost Komisije je dovela do formiranja G-10 Grupe visokog nivoa, odnosno Farmaceutskog foruma. Radna grupa za cene

ovog Foruma bi trebalo da osigura kontrolu farmaceutskih troškova, a u odnosu na osposobljenost i različitost zemalja članica nepristrasan i brz pristup pacijenata lekovima u okviru EU, i uspostavljanja konkurentnijeg i dinamičkog tržišta uz podsticanje vrednovanja inovacija.

Prema preporuci Evropske komisije za lekove, lekovi mogu da se svrstaju na "pozitivne" ili "negativne" liste ili obe, što određuje nadoknadu troškova za lekove. Država najčešće propisuje "pozitivnu" listu, na kojoj su lekovi koji su plaćeni ili delimično plaćeni iz sredstava zdravstvenog osiguranja ili iz sredstava budžeta, dok to nije slučaj sa lekovima na "negativnoj" listi. Neke države imaju istovremeno i "pozitivnu" i "negativnu" listu (npr. Španija).

Tokom poslednjih godina, sve veći broj zemalja je preduzeo aktivne mere za primenu refundacije kao značajnog sredstva politike za obezbeđenje isplativosti lečenja farmaceutskim proizvodima, uz kontrolu farmaceutskih troškova. Pri podnošenju zahteva za stavljanje leka na Listu lekova koji se refundiraju, u nekim zemljama je obavezna farmakoe ekonomska analiza, dok je u drugim samo poželjna. Mere kontrole farmaceutskih troškova se primenjuju na pacijente, lekare i industriju. "Podela troškova" (učesće, participacija, co-payment) bi trebalo da utiče na ponašanje pacijenata. Na ponašanje lekara se utiče uvođenjem "pozitivne" i "negativne" liste lekova, ali u nekim zemljama i ohrabrivanjem propisivanja generičkih lekova uz stimulaciju apotekama (Holandija, Velika Britanija), pa čak i podsticajima da se ne propisuju "brendirani" lekovi (lekovi sa zaštićenim žigom), već INN imenom (na primer u Velikoj Britaniji), nadgledanjem lekara/propisivanja, odobravanjem budžeta svakom lekaru i drugim mehanizmima (vidi / 9, 10/).

Procene dugoročnih efekata primene novih lekova su teške i složene, pogotovo kad se zna da nijedan lek nije apsolutno bezbedan. Svaki lek može biti samo relativno bezbedan u odnosu na korist od njegove primene. Stepenn sigurnosti pri primeni nekog leka može se povećati primenom metoda procene zdravstvenih tehnologija i srodnih studija, ali takve studije se često ne odnose na pitanja lekara iz prakse, tipa "pod kojim uslovima ovaj lek može doprineti zdravlju konkretnog pacijenta"? Problem je još složeniji zbog agresivne promocije novih / inovativnih lekova od strane farmaceutske industrije, koja vodi računa o svom profitu i ovakvi lekovi imaju, uglavnom, visoke cene. Zbog toga je nekoliko zemalja razvilo posebne politike formiranja cena i refundacije ove kategorije lekova.

3. FORMIRANJE CENA LEKOVA

Cena predstavlja monetarni izraz vrednosti robe. Determiniše je niz faktora kao što su: kretanje ponude i potražnje, broj učesnika na tržištu, intenzitet konkurencije, zakonodavni okvir, ponašanje korisnika, životni ciklus proizvoda, struktura cene i brojni drugi.

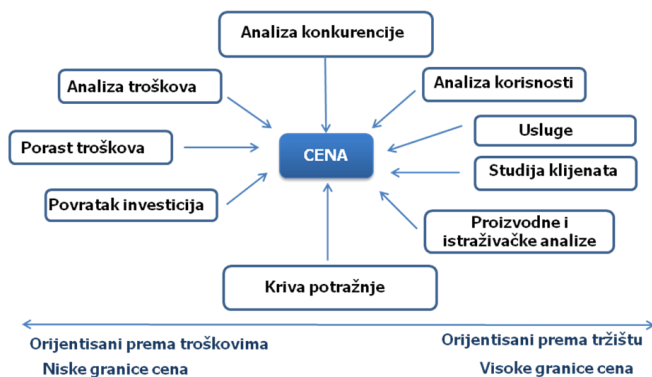
3.1. Osnove formiranja cena lekova

Metodologije za formiranje cena lekova razlikuju se od zemlje do zemlje i mogu se klasifikovati u sledeće kategorije:

- ❖ Sistemi koji stimulišu generičke lekove
- ❖ Formiranje cena na osnovu troškova
- ❖ Sistem ugovorenih cena
- ❖ Recepturne cene
- ❖ Obavezni popusti i sniženja cena
- ❖ Indeks cena
- ❖ Tenderske cene
- ❖ Formiranje cene na osnovu analiza trošak – korist (cost – benefit analiza)
- ❖ Referentne cene
- ❖ Cene podeljene sa pacijentima.

Karakteristike pojedinih modaliteta za formiranje cena i njihova primena u praksi biće posebno obrazložena u drugom delu rada na primerima nekih evropskih zemalja i zemalja u regionu. Poseban značaj dat je aktuelnom sistemu formiranja cena u našoj zemlji.

Istorijski posmatrano, prvobitni koncept formiranja cena u farmaceutskoj industriji bio je troškovno orijentisan i zasnivao se na analizama povraćaja investicija. Početkom osamdesetih godina prošlog veka uvođenje terapijskih direktorijuma povećalo je značaj konkurentnog formiranja cena lekova, a od kraja osamdesetih godina, prilikom formiranja cena pojedinih grupa lekova, naročita pažnja posvećuje se odnosu troškova i efektivnosti. Tokom devedesetih godina analiza rezultata i u ovoj industriji postaje presudan faktor prilikom formiranja cena. Na Slici 4 je prikazan pregled pristupa u formiranju cena lekova (vidi /1/).



Izvor: /1/

Slika 4. – Pristupi u formiranju cena lekova

3.2. Cene originalnih i inovativnih lekova

Kako je već navedeno, cene originalnih i inovativnih lekova su znatno veće od cena klasičnih generika. Formiranje cena ovakvih lekova je složeno jer je potrebno zadovoljiti suprotstavljene interese: opravdati isplativost njihovog uvođenja prema kriterijumu farmaceutske industrije ali i obezbediti mogućnost plaćanja od strane državne administracije ili pacijenta. Navodimo primer Švajcarske čija Nacionalna komisija za lekove koristi sledeće kriterijume za određivanje isplativosti lekova (vidi / 8/):

- a) Terapijska efikasnost u odnosu na druge lekove za istu indikaciju ili sa sličnim mehanizmom dejstva
- b) Cena dnevne terapije ili ukupna cena lečenja u odnosu na lekove za istu indikaciju ili sa sličnim mehanizmom dejstva
- c) Troškovi istraživanja, kliničkih studija i uvođenja leka na domaće tržište (u slučaju inovativnog leka)
- d) Način formiranja cene leka u Švajcarskoj i drugim zemljama.

Na osnovu ovih kriterijuma se lek razvrstava u jednu od četiri kategorije prema potrebama koje ispunjava, terapijskoj vrednosti i ponuđenim granicama u pogledu efikasnosti i sastava: (1) neophodan, (2) važan, (3) uslovno neophodan i (4) nije neophodan.

Ako je lek klasifikovan u kategoriju (1) ili (2) cena leka je od manjeg značaja pri razmatranju njegovog statusa na Pozitivnoj listi, jer je u prvom planu interes bolesnika koji boluje od teške bolesti. Ako je lek u kategoriji (3) može se naći na Pozitivnoj listi, uz ograničene medicinske indikacije i učešće pacijenta u nadoknadi troškova. Kada je lek u kategoriji (4) ne treba da bude na Pozitivnoj listi.

3.3 Cene generika

Godišnja ušteda uvođenjem generičke supstitucije može se odrediti izračunavanjem prosečnog nivoa cene za određenu grupu originalnih lekova i za određenu grupu generičkih lekova(vidi /10/). Cenovna razlika između originalnih i generičkih lekova bi se onda pomnožila sa količinom originalnih lekova koji bi bili predmet supstitucije sa generičkim lekovima. Ako godišnju uštedu obeležimo sa GU; prosečnu cenu originalnih lekova sa PCOL; prosečnu cenu generičkih lekova sa PCGL; obim originalnih lekova sa QOL i obim generičkih lekova sa QGL, dobija se sledeća jednačina za izračunavanje nastale uštede primenom generičke supstitucije:

$$GU = (PCOL - PCGL)[QOL - 0,05(QOL + QGL)]$$

Ni jedna država ne može da postigne 100% supstitucije originalnog leka. Uz pretpostavku da je za svaku od aktivnih supstanci ostvarena supstitucija generikom 95%, a da 5% ostaje sa originalnom supstancom, za tržišta Nemačke i Italije za po 5 aktivnih supstanci izračunata je moguća ušteda supstitucijom za 2004. godinu, što je prikazano na tabelama 2 i 3.

Tabela 2. Potencijalna ušteda uvođenjem generičke supstitucije u Nemačkoj 2004. godine

Aktivna supstanca	Indikacija	Objavljen trošak na originalnim lekovima u EUR	Ušteda generičkom supstitucijom u EUR
Hidrohlorotiazide	diuretik	743.868.532	481.855.404
Ramipril	ACE inhibitor	209.363.878	78.004.998
Metoprolol	beta-blokator	193.642.730	90.953.846
Pravastatin	hipolipemik	111.223.448	32.111.332
Carvedilol	beta-blokator	98.232.964	44.951.17

Izvor: /10/

Tabela 3. Potencijalna ušteda uvođenjem generičke supstitucije u Italiji 2004.

Aktivna supstanca	Indikacija	Objavljen trošak na originalnim lekovima u EUR	Ušteda generičkom supstitucijom u EUR
Ceftriaxone	antibiotik-cefalosporin	125.640.866	48.480.174
Citalopram	antidepresiv	100.430.819	50.486.889
Lorazepam	antiepileptik	98.028.700	38.695.638
Carvedilol	beta-blokator	82.540.290	24.387.474
Alprazolam	anksiolitik	79.877.958	23.171.157

Izvor:/10/

3.4. Formiranje cena i refundacija lekova u zemljama Centralne i Istočne Evrope

U svim zemljama Centralne i Istočne Evrope je 90-tih godina prošlog veka došlo do promena sistema zdravstvene zaštite, od centralizovano rukovodenih i

kontrolisanih ka decentralizovanim sistemima. Većina njih danas ima dobro postavljen mehanizam finansiranja farmaceutske zdravstvene zaštite zasnovan na zdravstvenim osiguranjima. Pored toga, farmaceutska industrija je značajno modernizovana, prihvaćeni su međunarodni proizvodni standardi (Dobra proizvodna praksa, Good Manufacrory Practice, GMP), dok je regulativa koja se odnosi na dobijanje dozvole za uvođenje proizvoda (leka ili medicinskog sredstva) na tržište i zaštitu intelektualne svojine harmonizovana sa međunarodnom.

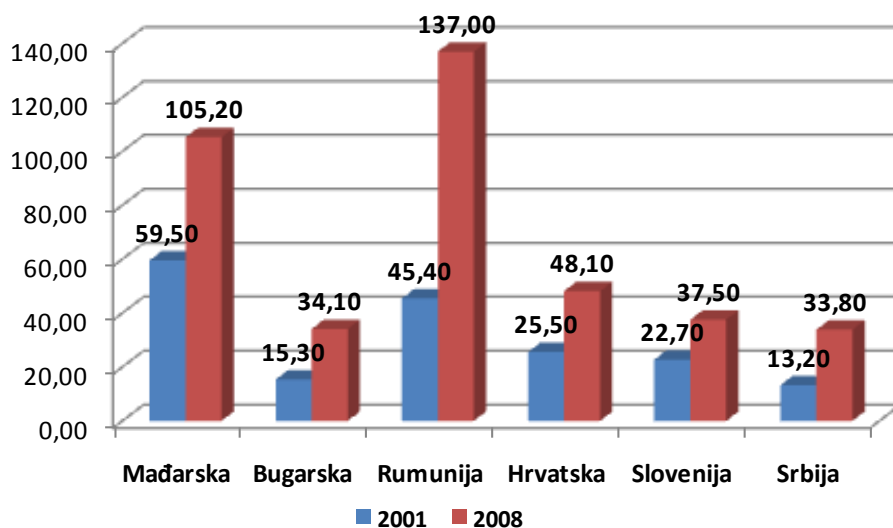
U ovim zemljama ciljevi politike lekova su u skladu sa ciljevima zdravstvene politike, pretočeni kroz nacionalnu politiku lekova koju utvrđuje i donosi vlada. Nacionalna politika lekova sadrži srednjoročne i dugoročne ciljeve, prioritete i glavne strategije za postizanje jednakosti i održivosti farmaceutskog sektora (vidi / 8, 9). Opšti ciljevi ove politike su dostupnost, kvalitet i racionalna upotreba lekova. Ekonomija lekova podrazumeva: cene, marže, refundaciju (nadoknadu) i potrošnju lekova.

Ministarstvo zdravlja definiše ciljeve zdravstvene politike, ima odgovornost da stvori politički i pravni okvir za zdravstvena osiguranja, garantuje finansijske mehanizme, kontinuiranu edukaciju i razvoj zdravstvene delatnosti, i obezbeđuje kontrolu cena.

Zemljama u tranziciji (kao što je Srbija) se preporučuje da pri utvrđivanju cena lekova, kao i pri propisivanju načina i nivoa njihovog pokrića, imaju u vidu sledeće elemente:

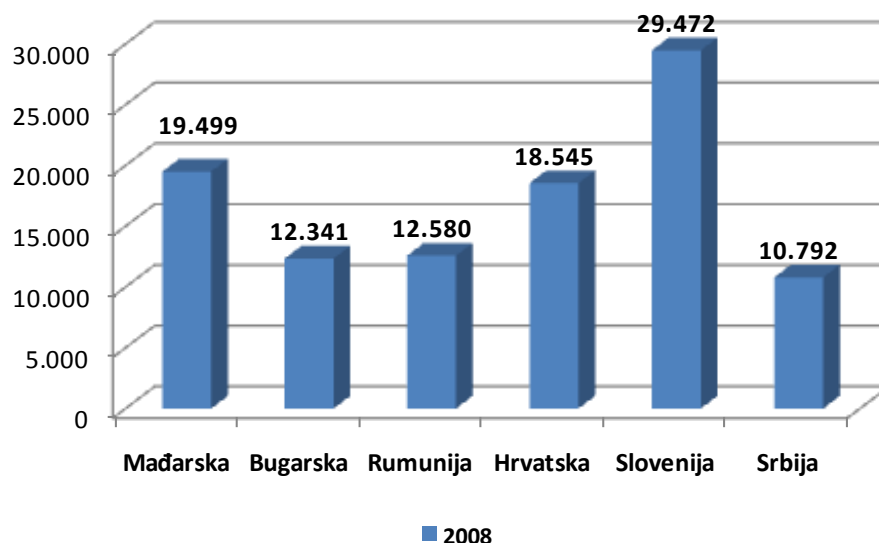
1. Cene u zemljama sa sličnim bruto domaćim proizvodom, BDP, (vodeći računa o proizvođačkim cenama, odnosno nabavnim cenama, maržama, porezu i carinama, kako bi upoređivanje bilo na što realnijem nivou).
2. Činioce na tržištu (konkurencija, kvalitet isporuke, troškovi proizvodnje...)
3. Veličinu tržišta (nivo tražnje)
4. Efikasnost leka
5. Značaj i prirodu lečenja

Kako se kod određivanja cena lekova i utvrđivanja načina refundacije preporučuje poređenje sa državama sa sličnim BDP, na Slici 5. je prikazan nivo i porast BDP u periodu 2001-2008. godina za neke zemlje Centralne i Istočne Evrope u mlrd. EUR, dok je na Slici 6. prikazan BDP per capita izražen u USD za iste zemlje za 2008. godinu (vidi /39/).



Izvor: /39/

Slika 5.- Bruto domaći proizvod u nekim zemljama Centralne i Istočne Evrope (u mlrd EUR)



Izvor: /39/

Slika 6. – Bruto domaći proizvod po glavi stanovnika u nekim zemljama Centralne i Istočne Evrope (u USD)

Navodimo, najpre, primer Mađarske kao ilustrativan za način formiranja cena i refundaciju lekova (vidi /9/). Zakonom o lekovima (1990) omogućeno je slobodno formiranje cena za domaće i uvozne lekove. Međutim, ako se lek nadoknađuje od strane države, njegovu cenu kontroliše Odeljenje za Farmaceutске poslove u okviru Nacionalne administracije za finansiranje zdravstvenog osiguranja, koja koristi Francusku, Portugaliju i Španiju kao referentne zemlje za cene lekova. Cena nadoknade koju objavljuje Ministarstvo zdravlja sastoji se od dogovorene fabričke / uvozne cene i kontrolisanih vedrogerijskih i apotekarskih marži. Cene lekova koje se nalaze na Listi lekova ("pozitivnoj") menjaju se jednom godišnje, obično početkom godine, nakon pregovora između Nacionalne administracije za finansiranje zdravstvenog osiguranja i kompanija koje podnose molbu za uvrštavanje svojih lekova na Listu lekova. Kako domaći proizvodi, uglavnom, imaju niže cene, oni se prihvataju za nadoknadu.

Postoje četiri vrste stopa nadoknade: 100%, 90%, 70% , 50% i bez nadoknade. Status leka se može menjati samo jednom godišnje.

Kategorija I: maksimalna nadoknada (100%) za specijalne bolesti kao što su astma, epilepsija itd. Recept propisuje lekar specijalista, mada u slučajevima hroničnih stanja specijalista može da poveri recept lekaru opšte prakse.

Kategorija II: 100% nadoknade za siromašne slojeve stanovništva. Korisnici moraju da dobiju specijalnu identifikacionu karticu i da se registruju kod određene apoteke.

Kategorija III: Drugi nivo nadoknade u visini od 90%, 70%, odnosno 50%, pokriva većinu proizvoda. Pošto su uvozni proizvodi skuplji, pacijenti, obično, više doplaćuju za uvozne lekove, a nadoknada pokriva samo trošak najjeftinijeg leka. Država nadoknađuje 90% za lekove koji su od životne važnosti, većinu bolesti koje se mogu lečiti dispanzerskom negom i lečenje ozbiljnih akutnih stanja koja ugrožavaju život. Naknada od 50% predviđena je za akutne bolesti.

Kategorija IV: Nema nadoknade (0%). Ova kategorija uključuje lekove koji se ne nalaze na Pozitivnoj listi, uključujući i OTC (Over-the-counter) proizvode. Oko 25% registrovanih lekova čini ovu kategoriju.

U Bugarskoj se cena za nadoknadu prepisanih generičkih lekova, lekova izdatih na recept, određuje u skladu sa nacionalnim referentnim sistemom cena. Slično kao i kod određivanja maksimalne cene, plafonirane cene, referentna cena za generičke lekove koja se primenjuje u Bugarskoj je usklađena sa cenama u Češkoj Republici, Grčkoj, Mađarskoj, Letoniji, Poljskoj, Rumuniji, Slovačkoj i Sloveniji.

Referentna cena je ustanovljena prema aktivnoj supstanci i farmaceutskoj klasi leka i bazirana je na najnižoj vrednosti "nebrendiranih lekova" (INN), ponuđenoj tokom pregovaračkog procesa između nosioca dozvole za promet leka (Marketing Authorisation Holders) i Nacionalnog zdravstvenog osiguravajućeg fonda (National Health Insurance Fund). Referentna cena je fiksirana sa cenom jedinične doze leka. Takođe prisutna je i zajednička participacija sa pacijentom koja je jednaka iznosu koji se plaća iznad referentne cene za lek. U Bugarskoj

lekari nisu podstaknuti da prepisuju generičke lekove niti je pokrenuta bilo kakva inicijativa da prepisivanje ovih lekova u značajnoj meri zaživi u praksi. Vlada Bugarske do sada nije preduzela bilo koje konkretne pravne mere, kako bi stimulisala izdavanje na recept, proizvodnju i distribuciju generičkih lekova. Lekari još uvek nisu pravno u obavezi da prepisuju lekove koristeći "nebrendirane" lekove (INN), već koriste zaštićene nazive lekova.

U Bugarskoj po zakonu nije dozvoljena supstitucija generičkog leka sa zaštićenim imenom, lekom sa nezaštićenim imenom (INN). Međutim, u praksi stvari drugačije funkcionišu. Kada doktor izda recept za određeni generički "brendiran" lek, farmaceut može da zameni taj lek sa bilo kojim raspoloživim generičkim proizvodom, a da nije u obavezi da se konsultuje sa doktorom. Terapijska supstitucija se dešava i može biti vođena odlukom doktora ili farmaceuta, ili na osnovu zahteva samog pacijenta.

U slučaju Rumunije, Ministarstvo zdravlja je ustanovilo i vrši kontrolu cena lekova, postavlja referentne cene i procenat nadoknade iznosa koji se vraća kupcu. Ovaj sistem se razlikuje od sistema koji se primenjuje u Bugarskoj, gde Nacionalni zdravstveni osiguravajući fond (NHIF) pregovara oko cene i određuje procenat nadoknade iznosa koji se vraća kupcu. U Rumuniji su cene generika znatno niže od cena originalnih lekova. Prvi dostupan generik ima 65% cene originalnog leka, a svaki sledeći 65% cene prethodnog generika u nizu.

U Bugarskoj se maksimalna veleprodajna marža kreće od 7% do 12% zavisno od cene leka (max.15 leva), a maksimalna maloprodajna marža je u opsegu 20-33% zavisno od cene leka (max. 30 leva).

U Rumuniji maksimalna veleprodajna marža je u opsegu 10-14% (max.6,9 EUR) zavisno od cene leka, a maloprodajna marža u opsegu 12-24% (max. 8 EUR) zavisno od cene leka (vidi / 38/).

Cenovni mehanizam, kao i sistem nadoknade iznosa koji se vraća kupcu za generički lek izdat na recept, u Rumuniji je regulisan od strane Nacionalne agencije za lekove (ANM). Ova agencija upravlja referentnim cenama sa jedne strane, dok sa druge strane razvija podsticaje i mogućnosti za povećanje obima prodaje generičkih lekova, i razvija svesnost javnosti o ulozi cenovno efikasnih lekova.

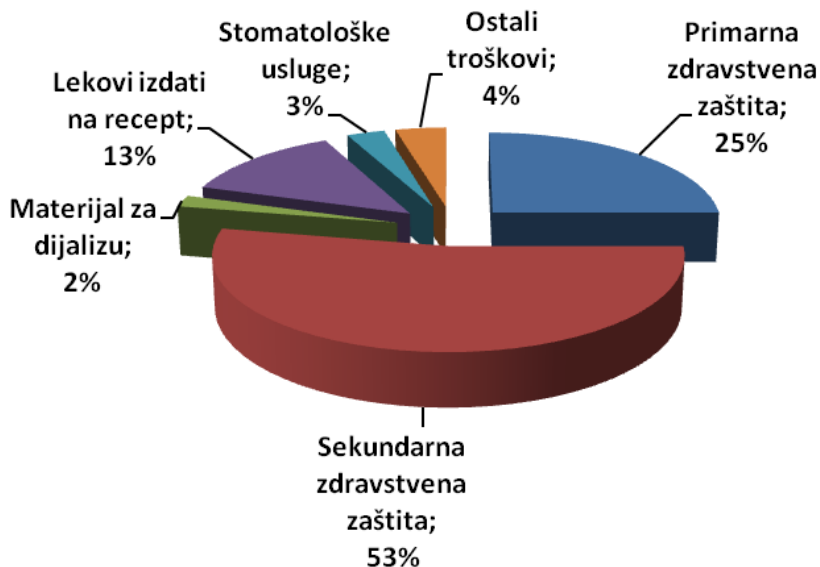
U Hrvatskoj su cene generika zasnovane na prosečnoj ceni u tri evropske zemlje: Italiji, Francuskoj i Sloveniji, i procentualno su niže od originalnih lekova. Prvi dostupan generik ima cenu 15% nižu od originalnog i svaki sledeći generik 10% nižu od prethodnog generika na Hrvatskoj pozitivnoj listi. Generička supstitucija je legalno dozvoljena ali se apotekari ne nagrađuju za izdavanje jeftinijih generika (vidi / 8/).

3.5. Cene lekova, participacija i refundacija troškova u Republici Srbiji

Kao što je već navedeno, sistem zdravstvene zaštite u Republici Srbiji pripada sistemima sa obaveznim zdravstvenim osiguranjem koje se finansira iz

doprinosu, tzv. Bizmarkov model, sa približno potpunim obuhvatom stanovništva obaveznim zdravstvenim osiguranjem, kao i sa pretežnim državnim vlasništvom nad zdravstvenim ustanovama. Kriterijum ekonomske razvijenosti zemlje meren bruto domaćim proizvodom od 33, 80 milijardi EUR u 2008. godini (po stanovniku 7.754 EUR),svrstava sistem zdravstvene zaštite Republike Srbije u grupu zemalja u razvoju. Učešće rashoda za zdravstvenu zaštitu u nacionalnom dohotku veoma je visoko i kreće se poslednjih godina oko 7%, ali ako bi se uključio i privatni sektor i troškovi vojnosanitetske sužbe, celokupni zdravstveni sektor bi možda zahvatio čak 10-12% nacionalnog dohotka. Dva systemska zakona u oblasti zdravstvene zaštite definišu strukturu i regulišu funkcionisanje i finansiranje sistema: Zakon o zdravstvenoj zaštiti i Zakon o zdravstvenom osiguranju iz 2005. godine (vidi /34, 35/).

Osnovni izvor finansiranja sistema zdravstvene zaštite su doprinosi za zdravstveno osiguranje (93% prihoda Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje, RZZO). Učešće prihoda od ličnog učešća osiguranika u troškovima zdravstvene zaštite (tzv. Participacije) i prihoda iz budžeta Republike Srbije je malo, i iznosilo je 2% odnosno 3% u 2008. godini. Najveći deo sredstava RZZO odlazi na naknade za zarade u zdravstvenim ustanovama (za primarnu zdravstvenu zaštitu 25% rashoda RZZO; sekundarnu i tercijalnu zdravstvenu zaštitu 53% rashoda zdravstvene zaštite u 2008. godini), a na lekove na recept osiguranim licima je 2008. godine utrošeno 13% rashoda RZZO, Slika 7 (vidi /37/).



Izvor: vidi/37/

Slika 7.- Struktura rashoda zdravstvene zaštite u 2008. godini

Cene lekova se formiraju prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima iz 2004. godine (vidi/ 31/), odnosno Uredbe o kriterijumima za formiranje cene lekova (2008) (vidi / 29,30/). Kriterijumi za formiranje cene lekova na veliko koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet od Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije jesu:

- 1) uporediva cena na veliko u referentnim zemljama (Slovenija, Hrvatska i Italija);
- 2) prosečna uporediva cena leka na veliko u referentnim zemljama;
- 3) odnos cene leka na veliko u Republici Srbiji i prosečne uporedive cene leka na veliko u referentnim zemljama;
- 4) postojeća cena leka na veliko;
- 5) pokazatelji farmakoekonomske studije;
- 6) troškovi prometa na veliko.

Izuzetno, ukoliko nije moguće utvrditi uporedivu cenu u publikacijama navedenih referentnih zemalja, smatraće se kao referentna zemlja EU u kojoj se lek proizvodi i u kojoj je lek dobio dozvolu za stavljanje u promet (ili druga zemlja EU u kojoj je lek dobio dozvolu za stavljanje u promet). Za ove slučajeve, **za inovativne lekove** referentne zemlje jesu zemlje EU u kojima je lek dobio dozvolu za stavljanje u promet.

Odnos cene leka na veliko u Republici Srbiji i prosečne uporedive cene leka na veliko u referentnim zemljama (paritet cena) izražava se u procentu i može da iznosi:

- 1) do 80% za lek kome je isteklo patentno pravo, odnosno koji je dobio dozvolu za promet na osnovu svoje suštinske sličnosti sa **inovativnim lekom**, ili na osnovu potpune dokumentacije sa podacima iz literature (**generički lek**);
- 2) do 95% za lek koji se proizvodi na osnovu posebnog **licencnog ugovora** zaključenog sa vlasnikom patentnog prava za taj lek, odnosno za lek koji se proizvodi na osnovu posebnog ugovora o poslovno-tehničkoj saradnji zaključenog između proizvođača lekova, kao i za drugi originalan lek koji je dobio dozvolu za stavljanje u promet na osnovu sopstvene potpune dokumentacije (**originalan lek**).
- 3) Do 100% za **originalan lek koji sadrži potpuno novu aktivnu supstancu** koja bitno utiče na povećanje mogućnosti ozdravljenja i koja se u prometu u Republici Srbiji nalazi po prvi put na osnovu sopstvene potpune dokumentacije za stavljanje leka u promet.

Prema navedenom, zakonodavac ne pravi jasnu razliku između lekova koji su obeleženi različitim vrstama patentne zaštite što može uneti zabunu. Moguće je da je jedan od razloga i to što u regulativu nije uveden "data exclusivity". Kako

smo već naveli, lek koji ima patentnu zaštitu za lekovitu supstancu ima apsolutnu zaštitu, predstavlja **originalni lek** i logično je da ima sopstvenu potpunu dokumentaciju za stavljanje u promet. Za ovakav lek bi u zemljama u okviru EU ili SAD važio "data exclusivity". Po isteku ovakvog patenta lek postaje **generik** a dostupnost podataka iz registracione dokumentacije zavisi od perioda "data exclusivity". Pored toga, generik može biti inovativan (**inovativni generik**) i tada imamo supergenerike, biogenerike, specijalitete moguće zaštićene patentima. U zavisnosti od stepena inovacije, što je promena značajnija, ovakav lek mora imati viši nivo sopstvenih prekliničkih i kliničkih ispitivanja i, na osnovu dobijenih rezultata, sopstvenu dokumentaciju. Patent je teritorijalno pravo i može se desiti da za inovativni generik nema patentnu zaštitu na nekoj teritoriji i tada nije potrebna licenca koja se odnosi na patentno pravo. Kompanije koje imaju sopstveni razvoj mogu sopstvenim rešenjima da dođu do nove (inovirane) formulacije koju štite patentom ili čuvaju kao "know-how". U svakom slučaju, za dobijanje dozvole za plasman ovakvog proizvoda na tržište potrebna je odgovarajuća dokumentacija (dobijena licencom, kupljeni dosije, sopstvena ispitivanja). Za ovakve lekove naveden pojam **originalni lek**, u tački (2) Uredbe o kriterijumima za formiranje cene lekova, nije odgovarajući i unosi zabunu. Da ponovimo: **Lek koji sadrži potpuno novu supstancu je originalni lek. Generik može biti inovativan.**

Pokazatelji farmakoekonomske studije su : (1) cena leka na veliko za originalno pakovanje, (2) dnevno definisane doze lekova po podacima Svetske zdravstvene organizacije (DDD), (3) cene lekova na veliko po DDD, (4) odnosi cena na veliko po DDD i (5) ekonomski efekti dužine trajanja lečenja. U tabeli 4 je prikazan primer formiranja cene leka za lek Diclofenac Duo (vidi/ 24/).

Diclofenac (diklofenak) (INN) je najčešće primenjivan nesteroidni antireumatik (NSAIL) koji ispoljava antiinflamatorno, analgetsko i antipiretičko delovanje. Na tržištu (na svetskom nivou) se nalazi veliki broj proizvoda sa različitim zaštićenim nazivima, žigovima. Prvi patent za diklofenak je US 3,558,690 (prijava od 1966, patent od 1971) firme Ciba Geigy. Kako produžena primena diklofenaka (i njegovih soli) može da uzrokuje krvarenje i ulceracije u želucu, neke farmaceutske kuće su uložile posebne napore na dobijanju novih formulacija ovog proizvoda kojima bi se umanjila sporedna svojstva, odnosno, razvoju farmaceutskih doziranih oblika koji precizno mogu kontrolisati vreme i mesto, kao i brzinu oslobađanja leka i mogu biti: dozirani oblici sa modifikovanim (kontrolisanim) oslobađanjem; dozirani oblici sa produženim delovanjem; dozirani oblici sa odloženim oslobađanjem. Za diclofenac (i njegove soli) ima više **inovativnih formulacija** (zaštićenih patentima ili kao "know-how", tajna, neobjavljena tehnologija) i proizvoda na tržištu.

Diclofenac duo je prva uvela firma Bristol-Myers Squibb, BMS. Diclofenac duo BMS, kapsula sa modifikovanim oslobađanjem od 75 mg diclofenac natrijuma, sadrži 25 mg diclofenac natrijuma kao gastrozistentne pelete i 50mg diclofenac natrijuma kao pelete sa produženim oslobađanjem.

Hemofarm a.d.(danas Stada-Hemofarm) je na tržište uveo Raptan Duo (zaštićeno ime, žig), preparat diclofenac natrijuma, na bazi sopstvenog razvoja

(vidi /36/). Služba razvoja Hemofarma je razvila tabletu sa dvofaznim oslobađanjem aktivne supstance, brzim i produženim. Prvi, acidorezistentni sloj tablete sadrži 25 mg diklofenac natrijuma koji se brzo oslobađa, dok se drugi sloj od 50mg aktivne supstance kontrolisano i produženo oslobađa. Bioekvivalentnost Rapten duo tableta je ispitana u odnosu na referentni lek Diclofenac Duo kapsule (BMS).

Tabela 4. Diclofenac Duo –Farmako-ekonomska studija

Zaštićeno ime leka / Firma	Pakovanje i jačina leka, farmaceutski oblik	Cena* pakovanja (RSD)	DDD	Cena* po DDD	Participacija osiguranog lica (%)	Lista
Rapten Duo- Hemofarm a.d.	30x75mg; tableta	315,00	0,1g	14	50	A1

*Cena leka na veliko za pakovanje

Troškovi prometa na veliko sadržani su u ceni leka na veliko u visini od 6% od cene lekova na veliko, dok su troškovi prometa na malo određeni na nivou do 12% i zaračunavaju se na cenu leka na veliko (Sl.glasnik RS br.84/04).

Lekovi koji se propisuju i izdaju na teret sredstava zdravstvenog osiguranja nalaze se na Listi lekova, koja sadrži registrovane lekove u Republici Srbiji po zaštićenim nazivima, žigovima, (uz navođenje INN), koji se koriste u preventivi i za lečenje oboljenja i stanja koja čine obim i sadržaj zdravstvene zaštite. Izuzetno na Listu lekova se mogu staviti i lekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji, ukoliko spadaju u "esencijalne" lekove, i tada se primenjuju u stacionarnim ustanovama koje ove lekove uvoze po posebnom odobrenju koje izdaje Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije.

Listu lekova čine:

- 1) Lista A. Lekovi koji se propisuju i izdaju na obrascu recepta
- 2) Lista A-1. Lekovi koji imaju alternativni lek u Listi A
- 3) Lista B. Lekovi koji se izdaju na nalog
- 4) Lista C. Lekovi sa posebnim režimom izdavanja
- 5) Lista D. Lekovi koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Republici Srbiji a neophodni su u dijagnostici i terapiji.

Za lekove sa Liste A, utvrđuje se učešće ("participacija") u iznosu od 40 dinara (oko 0,43EUR) po jednom pakovanju leka, koje plaća osigurano lice. Za lekove sa Liste A-1, utvrđuje se participacija osiguranog lica u procentualnom iznosu od 5% do 75% od cene leka, koju plaćaju sva lica. Za ampulirane lekove sa Liste B,

koji se izdaju na primernom nivou zdravstvene zaštite, utvrđuje se participacija u iznosu od 40 dinara dinara po jednom nalogu, koju plaća osigurano lice. Za lekove sa Liste C i sa Liste D, RZZO obezbeđuje sredstva u punom iznosu od cene leka.

Na Listu lekova ne mogu da se stave lekovi čiji je režim izdavanja bez lekarskog recepta) lekovi za samolečenje, odnosno lekovi blagog dejstva); magistralni i galenski lekovi (za koje nema industrijske proizvodnje i važi izuzeće u odnosu na patentnu zaštitu); lekovi koji se koriste za lečenje funkcionalnih smetnji (npr.laksativi) i estetskih poremećaja i lekovi čija je ponuđena veleprodajna cena nerealno manja u odnosu na inodomicilnu cenu. Na Listu lekova ne mogu da se stave ni fiksne kombinacije leka osim osim ako je terapijski efekat fiksne kombinacije leka veći od sume efekata pojedinačnih lekova, kada klinička dokumentacija o rezultatima kliničkog ispitivanja opravdava istovremeno upotrebu više od jednog leka, ili kada je cena DDD fiksne kombinacije leka manja nego zbir cena DDD pojedinačnih lekova (vidi //9/).

4. ZAKLJUČAK

Zaštita intelektualne svojine, pre svega patentna zaštita, je od bitnog značaja za farmaceutsku industriju ali i za društvo, odnosno pacijenta. U oblasti proizvodnje i prometa lekova postoji specifična međunarodno prihvaćena regulativa i standardi. Na mogućnost dobijanja dozvole za stavljanje leka na tržište i formiranje cene leka bitno je to da li je lek **originalan** (ima patentnu zaštitu za aktivnu supstancu) i u odnosu na registracionu dokumentaciju postoji "**data exclusivity**", ili je **generik** (osnovna patentna zaštita je istekla) a može biti i **inovativni generik (biogenerik, supergenerik** , zaštićen ili nezaštićen patentima). Generik može biti na tržištu pod internacionalno nezaštićenim imenom (INN) ili zaštićenim imenom, žigom (**branded generics**). Srbija je regulativu u oblasti lekova uskladila sa međunarodnom legislativom i standardima ali nije uvela "data exclusivity".

Međutim, ne postoji direktna povezanost između stepena zaštite intelektualne svojine i cene leka, jer se radi o specifičnom proizvodu i država, koja obezbeđuje zdravstvenu zaštitu različitim modelima zdravstvenog osiguranja, interveniše dodatnim merama da se cene lekova snize, uz obezbeđenje potrebnog nivoa zdravstvene zaštite u okviru obima sredstava iz postojećeg zdravstvenog fonda. Jasno je da su generici kvalitetni i jeftiniji lekovi i u uslovima ekonomske krize dobijaju posebnu šansu. Možemo reći da su veće farmaceutske firme Srbije (Galenika a.d., Hemofarm a.d., Zdravlje-Actavis) inovativno –generičke jer imaju proizvode i tehnologije (postupke) zaštićene patentima. Farmaceutska industrija Srbije proizvodi i plasira kvalitetne lekove zaštićene žigovima za domaće tržište i izvoz, među kojima su i proizvodi na osnovu sopstvenog istraživanja i razvoja (zaštićeni patentima ili kao "know-how") ili na osnovu licencne saradnje sa drugim kompanijama.

LITERATURA

1. Angelovska, B. (2009), Referentne cene lekova, [www. google.com](http://www.google.com)
2. Charles, S.A. (2005), Supergenerics: a better alternative for biogenerics, *Drug Discovery Today*, 10 (8), p. 533-535; www.sciencedirect
3. DiLiberti. C.E. (2008), The Best Targets for Biogenerics, *BioPharm International*, p.1-7; [www. biopharminternational.findpharma.com](http://www.biopharminternational.findpharma.com)
4. Eddy, D. (1991), What care is "essential", what services are "basic", *Journal of the American Medical Association*, 265, p. 782-788
5. Iskowit, M. (2008), More blockbusters exyit as Fosamax, Advair go off-patent, [www. allbusiness.com](http://www.allbusiness.com)
6. Jovanović, S. (1996), Pronalazačka aktivnost u farmaceutskoj industriji, Savezni zavod za intelektualnu svojinu, Beograd
7. Jovanović, S. (2003), Patents in the Pharmaceutical Industry, *Chem. Ind.* 57(3), p. 133-137
8. Kazakov, R. (2007), Pricing and reimbursement policies in new EU accession countries, *Journal of Generic Medicines*, 4, p.249-258; [www. palgrave-journals.com](http://www.palgrave-journals.com)
9. Marisavljević, D.i drugi (2009), *Farmaceutska medicina- odabrana poglavlja*, Beograd , CIP 615(082), ISBN 978-86-83943-32-6
10. Simoens, S. and Coster, S. (2006), Sustaining generic medicines, *Markets in Europe*, www.egagenerics.com
11. Smith, A. (2006), Missing the \$ 20 billion biogeric boom, [www, money.cnn.com](http://www.money.cnn.com)
12. Wechsler, J. (2002), Generic Drugs on Centre Stage, *Pharmaceutical Technology Europe*, Washington Report, p. 20-22
13. Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), (1995), WIPO, Geneva
14. Conference Licencing in Generics, (2006), Madrid, septembar
15. Convention on the Grant of European Patents, *Intellectual Property Laws and Treaties* (1999), EPO
16. EGA Regulatory & Scientific Affairs Conference (2009)
17. Fosamax leads 2008 patent retreat, www.fiercepharma.com
18. FDA, CDER, Office of Pharmaceutical Science, Office of Generic, Drugs. *Approved Drug Products with therapeutic equivalence, known as the Orange Book*
19. Hemofarm a.d., rešenja dobijena od Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije
20. Modeli zdravstvenog osiguranja, [www. rzzo.rs](http://www.rzzo.rs)
21. Note for Guidance on the Investigation of BA and BE, (2001), Directive 27/2004 EC, www.emea.europa.eu
22. *Pharmaceutical Technology Europe*, (2006), [www. egagenerics. com](http://www.egagenerics.com)

23. Policies on Pricing and reimbursement of medicines in Europe, (2000), World Health Organization, European Office, Copenhagen
24. Pozitivna lista lekova (2009), www.min.zdravlja.rs, 8.april
25. STADA Arzneimittel, press release (2004), 08.12, www.google.com
26. Super Generic Drug Companies, (2002), www.forbes.com
27. US Code. Title 42, Chapter 6A, Subchapter II, Part F. Subpart 1. Regulation of biological products, 42 USC 262 (i)
28. US Patent Law (1990), www.uspto.com
29. Pravilnik o listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja (2005), "Službeni glasnik" RS, br. 107 i br. 109-ispravka
30. Uredba o kriterijumima za formiranje cena lekova (2008)," Službeni glasnik" RS, br 37; izmene i dopune 17. Marta 2009.
31. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije (2004), "Službeni glasnik " RS, br.84
32. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, Nacrt (2009), 26. Jun, nepublikovani dokument
33. Zakon o patentima (2004), "Službeni list "SCG, br.32
34. Zakon o zdravstvenoj zaštiti (2005), "Službeni glasnik" RS, 107
35. Zakon o zdravstvenom osiguranju (2005), "Službeni glasnik" RS, 107 i 109-ispravka
36. www.hemofarm.com
37. www.rzzo.rs (2009), Finansijski izveštaj za 2008. godinu
38. [www.rzzo.rs /download/inform-jan-dec.\(2008\)](http://www.rzzo.rs/download/inform-jan-dec.(2008))
39. world economic outlook database (2009), ap;
<http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2009/01/weodata/download.aspx>