

Gdański Uniwersytet Medyczny  
Katedra Medycyny Społecznej  
Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego

Praca doktorska

**Ocena procesu substytucji aptecznej w świetle prawa  
farmaceutycznego**

mgr Katarzyna Anna Gruchała

Promotor: dr hab. Agnieszka Zimmermann

Gdańsk 2019

**Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:**

Promotorowi: Pani dr hab. Agnieszce Zimmermann

*za współpracę i objęcie promotorstwem*

Dziękuję także:

Panu Prof. Wiesławowi Sawickiemu

*za zaszczepienie miłości do nauki, wsparcie i cenne wskazówki*

Panu dr. hab. Piotrowi Wężowi

*za ogromną pomoc i poświęcony czas przy materiale badawczym*

Rodzinie i przyjaciołom

Wszystkim osobom, z którymi miałam przyjemność współpracować

w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym

*Natchnienie, czymkolwiek ono jest,  
rodzi się z bezustannego „nie wiem”*

*~Wisława Szymborska*

## Spis treści

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>WYKAZ SKRÓTÓW .....</b>                                                 | <b>4</b>  |
| <b>1. WSTĘP .....</b>                                                      | <b>5</b>  |
| 1.1. SUBSTYTUCJA APTECZNA – ZAKRES POJĘCIOWY .....                         | 5         |
| 1.2. STANDARDY SUBSTYTUCJI W WYBRANYCH KRAJACH .....                       | 9         |
| <b>1.2.1. Wymogi dotyczące leków biologicznych .....</b>                   | <b>11</b> |
| <b>1.2.2. Wymogi dotyczące leków o wąskim indeksie terapeutycznym.....</b> | <b>12</b> |
| 1.3. STANDARDY SUBSTYTUCJI APTECZNEJ W POLSCE .....                        | 13        |
| 1.4. STAN WIEDZY NA TEMAT SUBSTYTUCJI APTECZNEJ W POLSCE .....             | 17        |
| <b>2. CEL, MATERIAŁ BADAWCZY I METODY ORAZ PROBLEMY</b>                    |           |
| <b>BADAWCZE .....</b>                                                      | <b>19</b> |
| 2.1. CEL PRACY .....                                                       | 19        |
| 2.2. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE .....                                      | 19        |
| 2.3. HIPOTEZA I PROBLEMY BADAWCZE .....                                    | 23        |
| 2.4. WYNIKI WSTĘPNE .....                                                  | 24        |
| <b>3. SPIS CYKLU PUBLIKACJI MONOTEMATYCZNYCH .....</b>                     | <b>26</b> |
| <b>4. PODSUMOWANIE .....</b>                                               | <b>28</b> |
| <b>5. PIŚMIENNICTWO .....</b>                                              | <b>33</b> |
| <b>STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....</b>                                  | <b>40</b> |
| <b>STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....</b>                              | <b>43</b> |

## WYKAZ SKRÓTÓW

AAN – American Academy of Neurology (Amerykańska Akademia Neurologii)

ATC – klasyfikacja anatomiczno – terapeutyczno – chemiczna

EAN – European Article Number (Europejski Kod Towarowy)

EMA – European Medicines Agency (Europejska Agencja Leków)

ESOT – European Society for Organ Transplantation (Europejskie Towarzystwo Transplantacji)

FDA – Food and Drug Administration (Amerykańska Agencja Żywności i Leków)

Fimea – Finnish Medicines Agency (Fińska Agencja ds. Leków)

MPA – Medicinal Product Agency (Szwedzka Agencja ds. Produktów Leczniczych)

MHRA – Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych w Wielkiej Brytanii)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NTI – narrow therapeutic index drugs (leki o wąskim indeksie terapeutycznym)

NZ – nie zamieniać

PCA – principal component analysis (analiza głównych składowych)

rINN – recommended international nonproprietary names (rekomendowane nazwy międzynarodowe leków)

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane)

WHO – World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)

## 1. WSTĘP

### 1.1. SUBSTYTUCJA APTECZNA – ZAKRES POJĘCIOWY

Substytucja apteczna (zamiennictwo) jest procesem, który jest jednym z narzędzi prowadzących do oszczędności ekonomicznej w podjętym u pacjenta procesie terapeutycznym (1). Można być on zdefiniowany jako *zamiana przez farmaceutę zapisanego na receptę produktu leczniczego na dostępny produkt leczniczy zawierający tę samą substancję czynną, dawkę, postać, oraz drogę podania, przy pośrednim jedynie udziale lekarza prowadzącego* (2). W polskim prawie proces substytucji aptecznej z definicji charakteryzuje się automatyzmem, co oznacza, że dokonywana w aptece zamiana na produkt leczniczy będący odpowiednikiem zapisanego nie wymaga konsultowania tej decyzji z lekarzem prowadzącym, nie przewiduje się także potrzeby monitorowania stanu zdrowia pacjenta, którego farmakoterapia została zmodyfikowana.

Substytucja została nazwana w pracy procesem, ponieważ jest zbiorem czynności farmaceuty, wzajemnie ze sobą powiązanych, których realizacja jest niezbędna dla uzyskania określonego rezultatu, czyli wydania leku spełniającego kryteria “odpowiednika leku”. Prawo farmaceutyczne rozumie pod tym pojęciem lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający tę same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. Na proces substytucji aptecznej składa się: poinformowanie pacjenta o możliwości wydania odpowiednika, wydanie leku zamiennego zgodnie z zasadami wynikającymi z uregulowań prawnych i zasad etycznych oraz aktualnymi wskazaniami wiedzy medycznej i farmaceutycznej a także udzielenie właściwej informacji gwarantującej uniknięcie zdublowania dawki czy odstawienia terapii (3).

Zamiennictwo może dotyczyć różnych rodzajów produktów tj. zarówno leków

chemicznych (dalej drobnocząsteczkowych) jak i biologicznych. Lek biologiczny wg Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (dalej FDA) to substancja, która pozyskiwana jest od żywych organizmów, np. ludzi, zwierząt, roślin, mikroorganizmów i znajduje zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób u ludzi. Tradycyjne leki biologiczne zostały zdefiniowane z początkiem XX wieku jako wirusy, surowice i ich pochodne, toksyny i antytoksyny, szczepionki, krew i składniki krwi używane w celach leczniczych (4). Polskie prawo, odmiennie niż w innych krajach, nie różnicuje zasad zamiany leków pochodzenia biologicznego i pochodzenia chemicznego.

W przypadku zamiennictwa produktów drobnocząsteczkowych, kluczowym pojęciem jest indeks terapeutyczny, rozumiany jako stosunek dawki leku powodującej objawy zatrucia do dawki leku skutecznej leczniczo. Jest on różny dla różnych leków i charakteryzuje ich bezpieczeństwo (5). Lek o wąskim indeksie terapeutycznym (dalej NTI) jest określony przez FDA jako wymagający uważnego dostosowywania dawki i monitorowania stanu zdrowia pacjenta (6). Polskie prawo nie przewiduje jednak żadnych odstępstw od automatycznej substytucji, nie uwzględnia specyfiki i nie różnicuje leku o wąskim NTI.

W Stanach Zjednoczonych już w latach 70tych XX wieku zaczęto opracowywać regulacje ujmujące substytucję w ramy, jak i tworzyć wytyczne postępowania dla osób wykonujących zawody medyczne, biorących pośredni bądź bezpośredni udział w procesie substytucji aptecznej. W ujęciu globalnym proces substytucji aptecznej nie jest regulowany jedynie przez ramy prawne, istnieją również standardy, wytyczne czy nawet bazy danych obejmujące zarejestrowane produkty lecznicze z ocenami równoważności terapeutycznej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków stworzyła tzw. *Orange Book* (7), który pojawił się kiedy to poszczególne stany zaczęły pokrywać koszty zakupów leków dla pacjentów w ramach programów rządowych. Zaczęto zwracać się

do FDA z prośbami o asystę w ocenie poprawności substytucji dla leków innowacyjnych. Był to okres, w którym producenci terapii innowacyjnych kwestionowali jakość produktów generycznych, poszczególne stany dążyły zaś do oficjalnego potwierdzenia, bądź też poddania pod wątpliwość przez agencję rządową bezpieczeństwa dokonywania zamiennictwa określonych leków w aptekach. W 1979 roku FDA po raz pierwszy wydała listę równoważności terapeutycznej, tworząc tym samym ogólnodostępny system kategoryzacji produktów leczniczych, które można bezpiecznie poddawać zamiennictwu w aptece. Należy podkreślić, że FDA będąca agencją rządową podjęła owe działania z własnej jedynie inicjatywy bez działań kongresowych, co było działaniem bardzo nietypowym (1). W 1984 roku zmodyfikowano federalną ustawę o żywności, lekach i kosmetykach nieformalnie nazywaną jako *Hatch-Waxman Act* (od nazwisk kongresmenów przedkładających poprawki) tworząc standardy dopuszczania produktów generycznych do obrotu potwierdzające, że są one faktycznymi odpowiednikami produktów innowacyjnych. W praktyce oznaczało to, że bazując na wypracowanym z własnej inicjatywy przez FDA systemie kategoryzacji równoważności terapeutycznej zaczęto stosować odmienną, prostszą ścieżkę rejestracji produktów generycznych na podstawie wcześniej, dopuszczonego już do obrotu produktu innowacyjnego, stanowiącego dla terapii generycznej podstawę zwaną *Reference Listed Drug* (produkt referencyjny) (1). Prócz wspomnianego już *Orange Book* w Stanach Zjednoczonych stworzono również tzw. *Purple Book*, czyli listę licencjonowanych biologicznych produktów leczniczych wraz z produktami referencyjnymi, biopodobnymi oraz oceną ich zamienności (8).

W Stanach Zjednoczonych wykorzystanie produktów generycznych na rynku poza patentowym, na którym dostępne są produkty innowacyjne, których patenty już nie ograniczają konkurencji oraz produkty odtwórcze sięga 90%. Natomiast w niektórych krajach Europy nie wykorzystuje się tak powszechnie leków odtwórczych, zwłasz-

cza w kluczowych obszarach terapeutycznych, gdzie oszczędności mogły by być znaczące (9). W przypadku zamiennictwa pomiędzy produktami drobnocząsteczkowymi oszczędność może osiągnąć do 80% (10, 11). Oszczędność wynikająca z poprawnego przejścia pomiędzy produktami biologicznymi może zaś wynosić pomiędzy 20 – 40% (10, 11). Tak znacząca różnica w uzyskaniu ewentualnej oszczędności między produktami biologicznymi a drobnocząsteczkowymi wynika z istotnych różnic w kosztach procesów produkcyjnych i wprowadzania do obrotu danego typu produktu leczniczego. W przypadku produktów biologicznych koszty są znacznie wyższe niżeli te związane z produktami drobnocząsteczkowymi. Polski system refundacyjny wykazuje tendencje *prosubstytucyjne* – wysoki, dominujący wręcz udział produktów odtwórczych w przyjętych ramach refundacyjnych prowadzi do zwiększenia dostępności terapii dla pacjentów poprzez dostęp do ich mniej kosztownych wersji, a automatyczne zamiennictwo bardzo często odbywa się pomiędzy produktami odtwórczymi.

Celem procesu substytucji *a priori* jest korzyść ekonomiczna. Korzyść ta nie zawsze jest jednak osiągnięta a czasami jest wręcz podważana. Istnieją grupy ryzyka, przy zamiennictwie, których obowiązują standardy bezpieczeństwa a automatyczna substytucja nie powinna mieć miejsca. Jest tak w przypadku produktów o wąskim indeksie terapeutycznym (NTI) lub produktów biologicznych, przy zamianie których standardy i wytyczne obowiązujące w krajach zachodnich zalecają szczególną ostrożność rozumianą jako monitorowanie stanu zdrowia danego pacjenta przez lekarza w momencie przechodzenia na inny produkt leczniczy (12-17). W przypadku grup produktów podwyższonego ryzyka, współpraca pomiędzy osobą preskrybującą a wydającą dany produkt leczniczy wydaje się być kluczową.

## 1.2. STANDARDY SUBSTYTUCJI W WYBRANYCH KRAJACH

Niektóre kraje Europy oraz Stany Zjednoczone posiadają standardy, wytyczne względem zamiennictwa aptecznego. W USA farmaceuci pełnią kluczową rolę w procesie substytucji aptecznej – w pracy z roku 2014 wskazano, że dokonali zamiennictwa w 83,8% recept, które kwalifikowały się do tego procesu. Niektóre stany USA adaptują rozwiązanie wskazujące na stosowanie listy leków, które można poddawać zamiennictwu, inne wprowadzają rozwiązanie z zastosowaniem list negatywnych czyli spisu produktów zakazanych w procesie substytucji. Są też stany, w których farmaceuci są zobowiązani dokonać zamiennictwa, chyba że osoba zlecająca terapię wprost umieściła na receptce zakaz dokonania wymiany (18). W Stanach Zjednoczonych istnieją jednak ogólnodostępne analizy równoważności terapeutycznej – wspomniane już w niniejszym opracowaniu, *Orange Book* oraz *Purple Book*, które stanowią swego rodzaju przewodniki dla farmaceutów zatwierdzone przez agencję rządową.

W Wielkiej Brytanii lekarze są zachęceni do wypisywania recept w rekomendowanych przez WHO nazwach międzynarodowych (rINN). Ciekawym rozwiązaniem jest stosowanie zachęt finansowych. Osiągnięte przez lekarzy oszczędności, poniżej limitu budżetowego, mogą zostać przeznaczone na dodatkowe szkolenia dla lekarzy. Ponadto nadzorowanie „wypisywalności” recept oraz przekazywanie informacji zwrotnej dla lekarza pozwala na zwiększenie jego świadomości o faktycznych kosztach zakupów ordynowanych leków, co również stanowi zachętę do wypisywania recept w rINN (18).

Szwecja wprowadziła obowiązek substytucji w roku 2002. Farmaceuci są zobligowani do wydania mniej kosztowej wersji leku, chyba że lekarz wprost zakaze tej czynności na receptce, lub pacjent nie wyrazi na nią zgody. Jednocześnie szwedzka

Agencja ds. Produktów Medycznych (MPA) wydaje listy równoważności terapeutycznej celem wspierania lekarzy i farmaceutów w procesie substytucji aptecznej.

W Finlandii proces substytucji aptecznej jest obligatoryjny od 2003 roku. Farmaceuci fińscy również są zobligowani do wydania tańszej wersji leku. Podobnie jak w Szwecji, fińska Agencja ds. Leków (Fimea) wydaje listy produktów równoważnych terapeutycznie (18).

W 2012 roku Holenderskie Stowarzyszenie Farmaceutów opublikowało wytyczne substytucji wraz ze schematem prowadzącym do podejmowania decyzji pozytywnej lub negatywnej dotyczącej zamiennictwa (19).

Również wytyczne towarzystw naukowych wskazują na ostrożność w zakresie substytucji aptecznej niektórych grup leków. Europejskie Towarzystwo Transplantacji (European Society for Organ Transplantation, ESOT) w przypadku leków immunosupresyjnych wykazuje, że u pacjentów po przeszczepie najmniejsza zmiana ekspozycji na dany lek może prowadzić do poważnych konsekwencji klinicznych. Rekomendacje ESOT m.in. wskazują, że substytucja leku immunosupresyjnego innowacyjnego na generyczny może być przeprowadzona tylko i wyłącznie za wiedzą i pod kontrolą lekarza transplantologa, który będzie nadzorował stan zdrowia pacjenta. Substytucja pomiędzy lekami generycznymi powinna być unikana, pacjent powinien stosować jeden lek. Pacjenci powinni być informowani i uczeni, żeby zgłaszać substytucję apteczną lekarzowi, farmaceuci zaś powinni pełnić aktywną rolę w ochronie pacjenta przed dalszymi, częstymi zamianami danego leku w aptece (20).

Powyższe przykłady dowodzą, że substytucja w innych krajach nie ma charakteru automatycznego, wprost przeciwnie, jest poparta zapleczem informacyjnym zapewnionym odgórnie w postaci standardów, regulacji, wytycznych dla różnych grup zawodowych związanych z procesem substytucji aptecznej. W kolejnych podrozdziałach

zostaną wskazane przykłady rozwiązań dotyczące leków biologicznych oraz tych o wąskim indeksie terapeutycznym.

### *1.2.1. Wymogi dotyczące leków biologicznych*

W pierwszym względzie należy nadmienić, że zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (dalej EMA) kwestia oceny zasadności substytucji produktów biologicznych została oddana pod osąd lekarzy i farmaceutów. EMA ogranicza się w swoich wytycznych jedynie do procedury dopuszczenia leków do obrotu (21).

Kraje europejskie podejmują wewnętrzne działania ku wyraźnemu rozróżnieniu zapisów dotyczących substytucji produktów drobnocząsteczkowych i wielocząsteczkowych. Automatyczna (bez udziału lekarza prowadzącego) substytucja leków biologicznych jest zakazana we Francji. Wydane w 2011 roku stanowisko francuskiej Narodowej Agencji Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych wprost wskazuje, że zasada substytucji nie może być stosowana automatycznie do produktów biologicznych. W Niemczech od 2011 roku tylko produkty wytwarzane w równoważnym procesie produkcyjnym i zawierające równoważne substancje mogą zostać zakwalifikowane do procesu substytucji. Grecka Agencja ds. Leków od roku 2013 opowiada się przeciwko automatycznej substytucji leków biologicznych. Od roku 2007 we Włoszech i Hiszpanii, od roku 2008 w Słowenii, na Węgrzech od roku 2009, w Norwegii od 2010 roku, w Szwecji od 2011 roku produkty biologiczne nie mogą być poddawane automatycznej substytucji. Od 2015 roku Wielka Brytania posiada krajowy przewodnik (*What is a Biosimilar Medicine?*), w którym wprost określa, że automatyczna substytucja nie jest odpowiednia w przypadku leków biologicznych. Samo „przejsie” pacjenta na inny lek biologiczny wymaga ostrożności i monitorowania jego stanu zdrowia przez lekarza.

W Holandii wymagane jest adekwatne monitorowanie kliniczne stanu zdrowia pacjenta oraz jego pełne informowanie o zamianie leku. Ponadto istnieją rekomendacje dotyczące umieszczania szczegółowych informacji o stosowanym produkcie (zawierających numer serii) w karcie pacjenta aby w razie konieczności (np. wystąpienia działania niepożądanego) dokładnie zidentyfikować produkt leczniczy (12-15, 22).

### 1.2.2. Wymogi dotyczące leków o wąskim indeksie terapeutycznym

Substancje stosowane w epilepsji m.in. *carbamazepina* są klasyfikowane jako NTI (23, 24). W Wielkiej Brytanii Agencja ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (dalej MHRA) wprowadziła podział substancji stosowanych w epilepsji na kategorie, uwzględniając poziom ryzyka wystąpienia działań niepożądanych lub utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Kategoria 1 obejmuje substancje czynne, przy stosowaniu których pacjent powinien utrzymywać ciągłość terapii stosując produkt jednego wytwórcy – nie należy poddawać ich zamiennictwu. Należą do niej substancje czynne: *carbamazepina*, *phenobarbital*, *primidon*, *phenytoina*. Kategoria 2 to substancje czynne, przy stosowaniu których to lekarz prowadzący podejmuje decyzję, czy u danego pacjenta należy stosować produkt jednego wytwórcy, czy można stosować produkty różnych wytwórców (np. *lamotrigina*). Kategoria 3 to substancje czynne, które można poddawać zamiennictwu aptecznemu (np. *levetiracetam*) (25). Powyższe rozwiązanie ma na względzie wsparcie informacyjne dla pracowników ochrony zdrowia, m.in. przy podejmowaniu decyzji o zapewnieniu kontynuacji terapii a tym samym i dostępności konkretnego produktu (konkretnego wytwórcy). W Wielkiej Brytanii większość recept wypisywanych jest w nazwach międzynarodowych (rINN), co zwiększa rolę farmaceuty w doborze odpowiedniego dla danego pacjenta produktu leczniczego.

Wydane rządowe stanowisko uwzględnia informacje o sposobie wypisania recepty aby zapewnić ciągłość terapii u danego pacjenta. Wskazuje ono, że w przypadku zaistnienia takiej okoliczności recepta powinna zawierać wprost nazwę handlową leku lub nazwę generyczną z wprost wskazaną nazwą danego wytwórcy.

Rekomendacje różnych towarzystw naukowych również zalecają szczególną ostrożność bądź nawet wyłączenie leków przeciwpadaczkowych z procesu substytucji aptecznej. W Niemczech Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa zaleca aby nigdy nie zmieniać leku pacjentowi, który dobrze reaguje na zastosowaną farmakoterapię. W przypadku rozpoczynania farmakoterapii zaleca się podjęcie decyzji o zastosowaniu i kontynuowaniu terapii jednym, adekwatnym pod względem dostępności ekonomicznej dla danego pacjenta produktem leczniczym. W przypadku zaistnienia substytucji aptecznej należy poinformować pacjenta o ryzyku, które ten proces za sobą niesie. W Szkocji organizacja SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), która opracowuje wytyczne dla Krajowej Służby Zdrowia wskazuje, że substytucja apteczna leków przeciwpadaczkowych nie powinna mieć miejsca. Podobnego stanowiska jest Holenderskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej. W Stanach Zjednoczonych Amerykańska Akademia Neurologii (AAN) oraz Fundacja Epilepsji (Epilepsy Foundation) stoją na stanowisku, że proces substytucji aptecznej, jeśli istnieje konieczność jego zastosowania, musi odbyć się pod kontrolą lekarza (26).

### 1.3. STANDARDY SUBSTYTUCJI APTECZNEJ W POLSCE

W Polsce proces substytucji aptecznej odbywa się zgodnie z wytycznymi prawnymi określonymi przez ustawę z dnia 12 maja 2011 r. (27) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycz-

nych (art. 44). Zgodnie z powyższym, do zagwarantowania legalności procesu muszą być spełnione jednocześnie warunki: tej samej nazwy międzynarodowej, wskazań i dawki leku zapisanego i wydawanego, wydania postaci nie powodującej powstania różnic terapeutycznych. Cena detaliczna leku wydawanego nie może przekraczać limitu finansowania ze środków publicznych i być niższa niż cena detaliczna leku zapisanego na recepcie. Niezbędne jest także uzyskanie zgody pacjenta na zamianę. Należy przy tym nadmienić, że w trakcie prowadzonych badań nastąpiła zmiana treści art. 44 ustawy refundacyjnej, w postaci dodania dodatkowych przesłanek wskazujących na: wydanie produktu leczniczego o cenie detalicznej równej lub wyższej niż produktu zapisanego na recepcie, wydanie produktu leczniczego za 100% odpłatności, oraz wydaniu leku w opakowaniu zawierającym różną – o maksymalnie 10% liczbę dawek niż określona na recepcie. Należy wskazać, że badany zakres danych retrospektywnych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia obejmuje lata 2012 – 2015, w których to zmiana art. 44 nie była jeszcze wprowadzona. Nie ma obecnie dodatkowych warunków określających przebieg procesu substytucji aptecznej uwzględniających produkty z grup terapeutycznych wyższego ryzyka lub biorących pod uwagę złożoność produktów, np. specyfikę produktów biologicznych. Należy również nadmienić, że obowiązek informacyjny odnosi się jedynie do wskazania możliwości wymiany leku i nie odnosi się wprost do obowiązku przekazania informacji o konsekwencjach medycznych substytucji, gdzie zaistnienie owych stanowić może dodatkowe ryzyko.

Jedynym prawnym ograniczeniem, które jednocześnie gwarantuje udział lekarza lub pielęgniarki ordynującej lek w procesie substytucji jest umieszczenie na recepcie adnotacji *NZ (nie zamieniać)* wskazującej na zakaz zamiany (art. 44). Warto nadmienić, że lekarz lub pielęgniarka w przypadku zastosowania takiego zapisu na recepcie jest zobowiązany uzasadnić szczegółowo swoje stanowisko w dokumentacji medycznej

pacjenta. W każdej sytuacji, kiedy na receptce nie została zawarta adnotacja *NZ* należy przyjąć, że zgodnie z obowiązującymi przepisami pacjent powinien zostać poinformowany w aptece o możliwości zaistnienia procesu substytucji. Zakłada się zatem, że zgoda lekarza jest dorozumiana, a autonomia samego pacjenta zachowana. Finalnie to pacjent decyduje o tym, czy wyraża zgodę na zamiennictwo apteczne, farmaceuta zaś podejmuje odpowiedzialność za przekazaną informację dotyczącą danego produktu leczniczego. Konsekwentnie, przy zgodzie pacjenta, rolą farmaceuty jest dobór odpowiedniego produktu. Należy przyjąć, że w substytucja apteczna jest zasadą, od której wyjątkiem jest możliwość lekarza lub pielęgniarki jej ograniczenia poprzez umieszczenie na receptce specjalnej adnotacji.

W polskiej praktyce farmaceutycznej brak jest wytycznych dla przedstawicieli zawodów medycznych, zwłaszcza dla farmaceutów, uwzględniających fakt, że substytucja apteczna ma charakter decyzji terapeutycznej i musi odpowiadać standardom zapewniającym bezpieczeństwo pacjenta. Nie ma żadnych ograniczeń dotyczących leków o wąskim indeksie terapeutycznym i leków biologicznych.

W związku z częstą zmianą list refundacyjnych (co dwa miesiące) i pojawianiem się na nich coraz tańszych wersji leku innowacyjnego można przypuszczać, że w Polsce istnieją wymiany wielokrotne czyli substytucja ma miejsce więcej niż 1 raz u tego samego pacjenta, w przypadku stosowania tej samej substancji czynnej.

Tymczasem bostońskie badanie z 2009 roku dowodzi, że wymiana wielokrotna leku powoduje wzrost kosztów terapii. W badaniu przeanalizowano ryzyko i koszty wymian wielokrotnych w grupie 948 pacjentów leczonych substancją czynną *topiramatem*, obserwowanych przez 665 dni. Aż 92% pacjentów otrzymało więcej niż 1 receptę na lek innowacyjny, 45% pacjentów otrzymało więcej niż 1 receptę na lek generyczny. Pacjenci leczeni lekiem generycznym użyli średnio 1,4 wersji produktu generycznego

substancji *topiramate*, 23% z nich otrzymało 2 lub więcej wersji produktu generycznego. Wyniki wskazują, że w przypadku wymian wielokrotnych odnotowano 65% wzrost hospitalizacji i w 43% przypadków jej wydłużenie w stosunku do stosowania jednego produktu. Pacjenci wymian wielokrotnych otrzymali również większą liczbę leków przeciwpadaczkowych i innych, niżeli pacjenci stosujący jeden produkt innowacyjny bądź jeden produkt generyczny. Wyniki wykazały również, że czynnik ekonomiczny rozumiany jako oszczędność kosztów w wyniku wymian wielokrotnych jest nieproduktywny w ogólnej strategii oszczędnościowej. Podczas gdy wymiana generyczna pojedyncza (lek generyczny – lek generyczny) okazała się być kosztowo neutralna dla kosztów ogólnych ochrony zdrowia w porównaniu do wymiany pojedynczej leku innowacyjnego na lek generyczny, w przypadku wymian wielokrotnych zaobserwowano wzrost kosztów (usługi medyczne: dodatkowa hospitalizacja lub jej przedłużenie) o 1 716 dolarów rocznie w przypadku jednego pacjenta (28).

Zgodnie z zapisem ustawy refundacyjnej jedyną możliwością wydania odpowiednika leku zaproponowanego przez lekarza jest wyraźne i kategoryczne roszczenie pacjenta. Przepis art. 44 ust. 2 jednoznacznie wskazuje na sytuację „żądania” pacjenta. Niedopuszczalną jest próba manipulacji decyzją pacjenta, wywieranie na nim wpływu czy wręcz podejmowanie decyzji zamiast niego. Tego typu postawy są sprzeczne z filozofią zawodu farmaceuty i stają w sprzeczności z profesjonalizmem zawodowym a także wkraczają w obszar chronionej prawem autonomii pacjenta. Dobro pacjenta powinno być podstawową zasadą w relacji farmaceuta – pacjent. Warto zauważyć, że farmaceuta w obecnym stanie prawnym nie ma zagwarantowanej niezależności zawodowej czyli możliwości nieulegania jakimkolwiek wpływom. Farmaceuta w swoich decyzjach podczas wykonywania czynności zawodowych powinien podlegać jedynie przepisom prawa i zasadom etycznym. Powinien działać w granicach wyznaczonych przez posiadaną

fachową wiedzę i powinien być wolny od perswazji polecenia i wydawania określonych preparatów. Aptekarz jak i technik farmaceutyczny powinni mieć pełną gwarancję swobody działania w kontaktach z pacjentem (29). Nie mogą być związani poleceniem (zwłaszcza służbowym) w zakresie rodzaju, nazwy i dawki proponowanych produktów leczniczych, a także rodzaju i nazwy wyrobów medycznych, które ze względu na politykę właściciela apteki obliguje do proponowania wymiany na konkretny lek. Farmaceuta powinien wykonywać pracę według kryteriów gwarantujących mu niezależność intelektualną i bez możliwości ingerowania w metody działania stosowane w obrębie zawodu (30).

#### 1.4. STAN WIEDZY NA TEMAT SUBSTYTUCJI APTECZNEJ W POLSCE

Analiza dostępnego piśmiennictwa na temat substytucji aptecznej pozwala stwierdzić, że zainteresowanie badaczy dotyczy głównie wiedzy, postaw oraz opinii na temat zamiany leków w aptece.

W badaniu łódzkiego ośrodka akademickiego (31) przeanalizowano wiedzę i postawy pracowników aptek ogólnodostępnych na temat substytucji. Wyniki dowodzą, że wśród 260 przebadanych pracowników aptek 79,6% respondentów uważa, że leki o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym leki przeciwpadaczkowe nie powinny być przedmiotem automatycznego zamiennictwa. W przypadku produktów biologicznych, 56,9% respondentów oceniło, że posiada wystarczającą wiedzę na temat leków biologicznych, a 17,2% respondentów dokonałoby automatycznego zamiennictwa produktów biologicznych. Wyniki badania wskazują, że w grupie przebadanych pacjentów (n=171) 77,2% respondentów co najmniej raz zgodziło się na wymianę w aptece przepisane leku na jego odpowiednik. Spośród tych respondentów, którzy zdecydowali się na sub-

stytucję 65,9% przyznało, że powodem podjęcia decyzji była cena, 34,8% wskazało zaś na brak zapisanego na receptce produktu na stanie magazynowym apteki. Aż 33,3% respondentów przyznało, że nie przekazało lekarzowi prowadzącemu informacji dotyczącej dokonanej wymiany leku na zamiennik. Badanie pacjentów nie wskazuje jednak wprost, których grup leków czy też substancji czynnych dotyczyły przypadki substytucji leków.

W badaniu z 2014 roku, z warszawskiego ośrodka akademickiego (32), w którym przebadano grupę 1000 pacjentów, dowiedziono, że pacjenci biorą pod uwagę opinię lekarza i farmaceuty podczas procesu substytucji. Również drugie badanie z tego ośrodka, w którym analizowano preferencje 140 pacjentów względem leków innowacyjnych i leków generycznych, wskazuje, że pacjenci są bardzo wrażliwi na opinię lekarza i farmaceuty w sytuacji wyboru leku (33). Trzecie badanie z tego ośrodka dowodzi, że jedynie 40% farmaceutów realizujących receptę (n=802) informuje pacjentów o możliwości dokonania wymiany leku na zamiennik (34).

W 2004 roku Fundacja Epileptologii, wydająca w czasopiśmie pod tym samym tytułem opracowania na temat padaczki, opublikowała pracę, która konkluduje, że farmaceuci nie powinni zamieniać jednego leku na inny bez zgody lekarza, a lekarz powinien powiadomić pacjenta o ewentualnych skutkach zamiany leku. Ponadto autorzy wnioskują, że celowe jest przeprowadzanie badań porównawczych zamiennictwa preparatów z punktu widzenia skuteczności i skutków finansowych, jako że koszty leczenia są tym mniejsze, im napady są lepiej kontrolowane (35).

Nigdy wcześniej nie zbadano procesu substytucji aptecznej pod kątem ekonomiczno – prawnym, ze wskazaniem obrazu ilościowego tego procesu, z wyodrębnieniem nazw substancji czynnych leków zamienianych, prognoz na kolejne lata, oraz oszczędności wynikających z faktu dokonania wymiany leku.

## **2. CEL, MATERIAŁ BADAWCZY I METODY ORAZ PROBLEMY BADAWCZE**

### **2.1. CEL PRACY**

Celem pracy jest zbadanie i dokonanie wstępnej oceny procesu substytucji aptecznej w Polsce. Dążeniem było wypełnienie luki poznawczej, która istnieje w obszarze analiz prawno – ekonomicznych tego procesu.

### **2.2. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE**

Używając różnych metod badawczych starano się wyczerpująco opisać proces substytucji aptecznej, której zasady nakreśla prawo farmaceutyczne.

Praca badawcza składa się z części deskrypcyjnej oraz części eksploracyjnej. W części deskrypcyjnej projektu posłużono się metodą egzegezy tekstu prawnego, analizując zapisy prawa farmaceutycznego w części poświęconej refundacji leków. W ten sposób dokonano opisu prawnych reguł substytucji aptecznej.

W części eksploracyjnej wykorzystano dane uzyskane z Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej NFZ), które poddano wtórnej analizie. Anonimowe dane z lat 2012 - 2015 pozyskano po wykazaniu szczególnego i uzasadnionego interesu publicznego i społecznego z dziesięciu ośrodków wojewódzkich NFZ. Uzyskane dane były bardzo nie spójne i różniły się zawartością w zależności od lokalizacji ośrodka regionalnego NFZ, z którego pochodziły. Stanowiło to ogromne wyzwanie dla części analitycznej projektu badawczego. Forma prezentowanych danych była na tyle zróżnicowana, że do części badawczej użyto uzyskanych danych tylko z połowy ośrodków, których forma

była najbardziej zbliżona: małopolskiego, zachodniopomorskiego, podlaskiego, mazowieckiego oraz śląskiego. Dane zawierały kod EAN (*European Article Number*) produktu zapisanego na receptce i kod EAN produktu wydanego, rok realizacji recepty, wiek pacjenta lub 6 cyfr numeru PESEL pacjenta. Łącznie materiał badawczy poddany analizie stanowił ponad 10 mln oddzielnych wierszy.

W pierwszym względzie należało poznać substancje czynne poddawane zamiennictwu w polskich aptekach. Informacja ta jest zaszyfrowana w kodzie EAN uzyskanych z NFZ danych. Przy użyciu *języka statystycznego R - R Core Team, R: A language and Environment for Statistical Computing* utworzono skrypty umożliwiające nałożenie na stworzoną bazę danych niniejszego projektu informacje z ogólnodostępnych danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych. Co roku Prezes Urzędu publikuje wykaz produktów dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski. Poszczególne wykazy zawierają kody EAN danych produktów leczniczych oraz skład (substancję czynną) przy danym kodzie EAN. W ten sposób poznano substancje czynne produktów zapisanych na receptach i substancje czynne produktów wydanych pacjentom, co stanowiło bazę do dalszej analizy danych. Poszczególne substancje przypisano do grup zgodnie z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną (ATC) używając programu Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Do głównych analiz projektu badawczego postanowiono wybrać dwie grupy substancji: insuliny, ze względu na fakt, że są produktami biologicznymi, których automatyczne zamiennictwo przykładem standardów innych krajów jest kwestionowane a jego występowanie ograniczane. Drugą grupą wybraną do analizy głównej projektu badawczego są substancje czynne o wąskim indeksie terapeutycznym, stosowane w epilepsji, które są zakwalifikowane do kategorii 1 ryzyka zamiennictwa wg Brytyjskiej Agencji ds. Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (*carba-*

*mazepina, phenobarbital, primidon, phenytoina).*

Produkty zawierające insulinę stanowiły 3 937 zamian a substancje czynne z grup N 06 (psychoanaleptyki), N 05 (leki psycholeptyczne), N 04 (leki stosowane w chorobie Parkinsona), N 03 (leki przeciwdrgawkowe) oraz N 02 (leki przeciwbólowe) stanowiły łącznie 607 935 zamian. Przy wyżej wskazanych grupach substancji neurologicznych wykonano test Kruskal-Wallis celem wykazania statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami.

Przy użyciu *języka statystycznego R* stworzono prognozy występowania procesu substytucji aptecznej na przykładzie preparatów zawierających insulinę w sześciu grupach wiekowych pacjentów.

Prócz prognoz, wszystkim 3 937 wymianom przypisano ręcznie nazwy handlowe aby zidentyfikować charakterystyczne dla tego typu produktów czasy działania (krótkodziałające, długodziałające, dwufazowe). Uwzględniając czas działania preparatu, wprowadzono podział na trzy grupy: zamiennictwo pomiędzy produktami różnych wytwórców, tych samych wytwórców lecz pod inne peny do iniekcji oraz grupę tzw. błędów substytucyjnych gdzie dokonywane zamiennictwo miało miejsce pomiędzy różnymi typami produktów np.: krótkodziałającymi i długodziałającymi, czy różnymi wersjami produktów dwufazowych. Dla dwóch pierwszych grup wykonano analizy PCA celem wskazania zmienności i uwarunkowania kierunku substytucji w poszczególnych latach (2012 – 2015). W obrębie tych grup oszacowano również oszczędność zamiennictwa. Przyjęto, że produkty, które wypełniły łącznie co najmniej 50% substytucji aptecznej w grupie preparatów o danym czasie działania zostaną poddane analizie oszczędności w poszczególnych latach. Korzystając z ogólnodostępnych obwieszczeń refundacyjnych Ministra Zdrowia ręcznie przypisano ceny poszczególnym produktom, wykazano oszczędność jednostkową dla poszczególnych zamian (średnia

z 6 list refundacyjnych danego roku) oraz oszczędność dla obu grup produktów: zamiennictwa pomiędzy produktami różnych wytwórców, oraz tych samych wytwórców lecz pod inne peny do iniekcji. Obliczono także oszczędność łączną sumującą obie grupy leków wymienionych w badanym przedziale czasu. Przy analizie oszczędności użyto również testu Chi-kwadrat Pearsona i wskazano statystycznie istotne wartości p-value ( $<0,05$ ).

Przy użyciu języka statystycznego R stworzono prognozy występowania procesu substytucji aptecznej na przykładzie substancji stosowanych w epilepsji z kategorii 1 wg MHRA (*carbamazepina, phenobarbital, primidon, phenytoina*). Wyodrębniono 14 666 wymian tych substancji. Posłużono się analogiczną metodyką jak w przypadku insulin, eliminując jedynie podział na grupy wiekowe. Spośród powyższych, wskazano substancję najczęściej poddawaną zamiennictwu, która następnie stanowiła podstawę do analizy oszczędności. Za kryterium przyjęto zamiennictwo, które łącznie wypełniło co najmniej 50% całkowitej ilości zamian dla tej substancji czynnej. Grupie 8 393 wymian ręcznie przypisywano ceny korzystając z ogólnodostępnych obwieszczeń refundacyjnych Ministra Zdrowia i wykazano oszczędność jednostkową dla poszczególnych zamian (średnia z 6 list refundacyjnych danego roku) oraz oszczędność łączną na przestrzeni 4 lat.

W projekcie przeprowadzono także badanie obserwacyjne, służące poznaniu praktyki zamiany leków przeciwpadaczkowych w specyficznej grupie pacjentów. Posłużono się sondażem z wykorzystaniem techniki ankiety, który skierowano do rodziców dzieci chorujących na padaczkę. Zdecydowano się wybrać dzieci, ze względu na fakt, że stanowią one szczególnie wrażliwą grupę na tle pozostałych grup wiekowych. Anonimową ankietę zawierającą 8 pytań wypełniali lekarze z Kliniki Neurologii Rozwojowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, podczas zbierania wywiadu, za zgodą

opiekunów dziecka. W badaniu przeprowadzonym w miesiącach czerwiec – lipiec 2018 roku, zebrano 102 ankiety. W ankiecie w pierwszym pytaniu zapytano, czy od czasu ostatniej wizyty pacjenta dokonano zamiany leku w aptece. Pytanie miało charakter filtrujący. Jeśli udzielono odpowiedzi twierdzącej respondent był dalej pytany o nazwę handlową dotychczas stosowanego produktu oraz nowego, otrzymanego w aptece. Kolejne pytania dotyczyły ewentualnych zaobserwowanych zmian w skuteczności terapii, poczucia możliwego dyskomfortu, odnotowania ewentualnych działań niepożądanych, a także konsultowania decyzji dotyczącej zamiany z lekarzem oraz monitorowania stanu zdrowia pacjenta po substytucji aptecznej. Używając programu Statistica v13 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) zastosowano metody tabel wielozmiennych porównując jedną zmienną (pytanie) względem innej zmiennej, odpowiednio dobranej. Częstość dystrybucji zmiennych w typie wielowymiarowej analizy statystycznej została przeprowadzona z zastosowaniem testu Chi-kwadrat Pearsona i statystycznie istotnej wartości p-value ( $<0,05$ ).

### 2.3. HIPOTEZA I PROBLEMY BADAWCZE

Biorąc pod uwagę zasady wynikające z polskiego prawa farmaceutycznego, dopuszczające substytucję apteczną względem nieograniczonej grupy leków za główną hipotezę badawczą przyjęto, że substytucja apteczna w Polsce dotyczy wszystkich kategorii leków, w tym leków zaliczanych do grupy ryzyka czyli insulin i leków o wąskim indeksie terapeutycznym, stosowanych w leczeniu epilepsji i nie przynosi jednoznacznie oszczędności pacjentom w momencie realizacji recept.

Dążeniem projektu było uzyskanie odpowiedzi na następujące problemy badawcze:

- Czy produkty biologiczne zawierające insulinę oraz substancje czynne z kategorii 1 wg MHRA stosowane w epilepsji są przedmiotem substytucji aptecznej?
- Czy substytucja produktów biologicznych zawierających insulinę przynosi oszczędność pacjentom w momencie realizacji recepty?
- Czy substytucja produktów biologicznych zawierających insulinę dotyczy pacjentów w każdym wieku?
- Która substancja czynna stosowana w epilepsji, spośród kategorii 1 wg MHRA jest najczęściej poddawana zamiennictwu w polskich aptekach?
- Czy substytucja leków przeciwpadaczkowych o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykładzie najczęściej zamienianej substancji czynnej z kategorii 1 wg MHRA w polskich aptekach, przynosi oszczędność pacjentom w momencie realizacji recepty?
- Czy stan pacjentów – dzieci chorujących na padaczkę, którym wymieniono w aptece stosowany do tej pory lek jest monitorowany a decyzja dotycząca zamiennictwa konsultowana z lekarzem?

#### 2.4. WYNIKI WSTĘPNE

Łącznie zidentyfikowano 13 029 418 zamian leków, które dotyczyły wszystkich grup terapeutycznych. Najczęściej poddawanyami zammiennictwu są substancje czynne z grup ATC:

- C 10 – leki zmniejszające stężenie lipidów,
- C 09 – leki działające na układ renina-angiotensyna,
- A 02 – leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasowością soku żo-

ładkowego,

- C 08 – antagoniści kanału wapniowego,

gdzie współczynnik substytucji sięgał wartości ponad 1 mln (produkt leczniczy preskrybowany – produkt leczniczy wydany).

### 3. SPIS CYKLU PUBLIKACJI MONOTEMATYCZNYCH

1. **Gruchala K.A.**, Zimmermann A.: Law and economics of branded to generic, generic to generic and generic to branded substitution process in Poland. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 74 No. 5 pp. 1599-1606, 2017. **(0,531 Impact Factor; 15 pkt MNiSW)**  
<http://ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/27065>
2. **Gruchala K.A.**, Wąż P., Kawczak P., Zimmermann A., Wolnik B., Bączek T.: A policy view: gaps and weaknesses of substitution between biological products in law and economics dimension: the example of insulin. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 75 No. 4 pp. 1003-1015, 2018. **(0,531 Impact Factor; 15 pkt MNiSW)**  
<http://ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/27650>
3. **Gruchala K.A.**, Wąż P., Zimmermann A.: Legitimacy and potential savings in automatic substitution of biological products in Poland, the example of insulin. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 75 No. 5 pp. 1255-1263, 2018. **(0,531 Impact Factor; 15 pkt MNiSW)**  
<http://ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/27706>
4. **Gruchala K.A.**, Zimmermann A., Wąż P., Kawczak P.: Legal and economic identification and assesement of pharmacy substitution in narrow therapeutic index drugs, on the example of epileptic medications in Poland. Acta Poloniae

Pharmaceutica – Drug Research, Vol. 75 No 6, 2018. **(0,531 Impact Factor; 15 pkt MNiSW)**

<http://ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/27801>

Łączna punktacja cyklu spójnego tematycznie zbioru artykułów: **2,124 Impact Factor; 60 pkt MNiSW.**

#### 4. PODSUMOWANIE

Substytucja apteczna jest procesem zachodzącym w aptece między pacjentem a osobą uprawnioną do wydawania produktu leczniczego. Z założenia proces ten ma przynosić korzyść ekonomiczną, tym samym zwiększając dostępność do produktów leczniczych dla większego grona pacjentów. Zgodnie ze wspomnianymi we wstępie ramami oszczędności wykazywanymi w piśmiennictwie, owa korzyść, w zależności od typu produktu, powinna osiągnąć poziom od 20 do 80 % ceny.

W wielu krajach europejskich standardy substytucji aptecznej zawierają ograniczenia lub „profilowanie” dla grup produktów, w których istnieje ryzyko wystąpienia negatywnych następstw tego procesu. W polskim systemie brakuje standardów dla praktyki aptecznej i substytucja nie ma ograniczeń.

Celem pracy było zbadanie i dokonanie oceny procesu substytucji aptecznej w Polsce. Cel został zrealizowany poprzez stworzenie obrazu ilościowego procesu substytucji. Wstępna analiza regulacji prawnych została następnie wzbogacono o dane ilościowe faktycznie dokonanego zamiennictwa w polskich aptekach w latach 2012 – 2015 w pięciu województwach. Pozwoliło to na poznanie grup leków najczęściej zamienianych, ustalenie liczby wymian leków będących insulinami i niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi. Dokonano także analiz osiągniętych oszczędności w ujęciu krótkoplanowym. Ponadto w grupie pacjentów dziecięcych chorujących na epilepsję zobrazowano praktykę zamiennictwa, poprzez dodatkowy kwestionariusz wypełniany przez lekarza przy zbieraniu wywiadu.

Na podstawie otrzymanych wyników **potwierdzono hipotezę badawczą** postawioną w pracy – substytucja apteczna w Polsce dotyczy wszystkich kategorii leków, w tym leków zaliczanych do grupy ryzyka czyli insulin i leków o wąskim indek-

sie terapeutycznym, stosowanych w leczeniu epilepsji i nie przynosi jednoznacznie oszczędności pacjentom w momencie realizacji recept.

Na podstawie otrzymanych wyników dokonano odpowiedzi na pytania postawione w problemach badawczych pracy:

- *Czy produkty biologiczne zawierające insulinę oraz substancje czynne z kategorii 1 wg MHRA stosowane w epilepsji są przedmiotem substytucji aptecznej?*

Badania wykazały, że zarówno produkty biologiczne zawierające insulinę oraz substancje czynne z kategorii 1 wg MHRA stosowane w epilepsji są przedmiotem substytucji aptecznej; jednak w przypadku substancji czynnych z kategorii 1 wg MHRA substytucja substancji czynnej *primidone* nie miała miejsca.

- *Czy substytucja produktów biologicznych zawierających insulinę przynosi oszczędność pacjentom?*

Badania wykazały, że w przypadku produktów biologicznych zawierających insulinę, łączny koszt produktów wydanych był większy niż łączny koszt produktów preskrybowanych. Na tej podstawie stwierdzono, że substytucja tych produktów jednoznacznie nie przynosi oszczędności pacjentom.

- *Czy substytucja produktów biologicznych zawierających insulinę dotyczy pacjentów w każdym wieku?*

Badania wykazały, że substytucja produktów biologicznych zawierających insulinę dotyczy pacjentów w prawie każdym wieku. W badaniu odnotowano wymiany, których odbiorcami byli pacjenci w wieku od powyżej 5 roku życia do powyżej 75 roku życia.

- *Która substancja czynna stosowana w epilepsji, spośród kategorii 1 wg MHRA jest najczęściej poddawana zamiennictwu w polskich aptekach?*

Badania wykazały, że *carbamazeipna* jest najczęściej poddawaną zamiennictwu aptecznemu substancją czynną spośród kategorii 1 wg MHRA – została zamieniona 14 480 razy.

- *Czy substytucja leków przeciwpadaczkowych o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykładzie najczęściej zamienianej substancji czynnej z kategorii 1 wg MHRA w Polskich aptekach, przynosi oszczędność pacjentom?*

Badania wykazały, że w przypadku leków przeciwpadaczkowych o wąskim indeksie terapeutycznym, na przykładzie najczęściej zamienianej substancji czynnej z kategorii 1 wg MHRA w Polskich aptekach, łączny koszt produktów wydanych był większy niż łączny koszt produktów preskrybowanych. Na tej podstawie stwierdzono, że substytucja tych produktów jednoznacznie nie przynosi oszczędności pacjentom.

- *Czy stan pacjentów - dzieci chorujących na padaczkę, którym wymieniono w aptece stosowany do tej pory lek jest monitorowany a decyzja dotycząca zamiennictwa konsultowana z lekarzem?*

Badania wykazały, że w połowie przypadków stan zdrowia dzieci chorujących na padaczkę był monitorowany, natomiast samo zamiennictwo nie było konsultowane z lekarzem.

Na podstawie otrzymanych wyników oraz dokonanego odniesienia do postawionych w pracy problemów badawczych wyodrębniono wnioski:

1. Proces substytucji w Polsce dotyczy produktów leczniczych z wszystkich grup klasyfikacji anatomiczno – terapeutyczno – chemicznej.
2. Istnieje przypuszczenie, że proces substytucji aptecznej zachodzi nie tylko ze względów ekonomicznych ale i ze względu na dostępność danych produktów leczniczych w aptekach.
3. Substytucja apteczna w przypadku produktów biologicznych zawierających insulinę nie jest warunkowana wiekiem pacjenta, zachodzi nie tylko w grupie osób starszych (najczęściej szukających oszczędności) ale we wszystkich grupach wiekowych.
4. Badania obserwacyjne wykazały, że w przypadku pacjentów dziecięcych stosujących preparaty zawierające substancje czynne stosowane w epilepsji substytucja apteczna jest procesem automatycznym – zachodzi bez nadzoru lekarza – jako, że obecne regulacje nie ujmują w swoim zakresie wprost ograniczeń dla tego typu produktów.

Wyodrębniono wniosek *de lege ferenda*, wyrażono ocenę procesu substytucji aptecznej oraz wykazano aplikacyjność badań:

1. Istnieje potrzeba wprowadzenia do polskiego systemu ochrony zdrowia niektórych rozwiązań funkcjonujących w innych krajach warunkujących zamiennictwo w przypadku produktów biologicznych zawierających insulinę oraz substancji czynnych stosowanych w epilepsji z kategorii 1 wg MHRA.

Oceniając proces substytucji aptecznej w świetle prawa farmaceutycznego w Polsce, na podstawie przeprowadzonych analiz i badań zawartych w niniejszym opracowaniu, można stwierdzić, że obowiązujące regulacje w sposób marginalny ujmują problematykę i praktyczny zakres procesu substytucji aptecznej. Niniejszy projekt badawczy zawiera szereg kompleksowych informacji oraz opisuje nową wiedzę dotyczącą za-

miennictwa wśród polskich pacjentów. Może posłużyć zatem jako źródło do tworzenia adekwatnych dla polskich realiów standardów i wytycznych dotyczących procesu substytucji aptecznej.

## 5. PIŚMIENNICTWO

1. Sullivan, C.G. A Brief History of Generic Substitution in the USA. *Pharm. Pat. Analyst.*, 2012, 1, 9-11.
2. Gruchala, K.A.; Zimmermann A. Law and economics of branded-to-generic, generic-to-branded and generic-to-generic substitution proces in Poland. *Acta Pol. Pharm. Drug. Res.*, 2017, 74, 1599-1605.
3. Aptekarz Polski. Zakres przedmiotowy decyzyjności farmaceuty w procesie substytucji aptecznej. <http://www.aptekarzpolski.pl/2016/04/zakres-przedmiotowy-decyzyjnosci-farmaceuty-w-procesie-substytucji-aptecznej-2/> (Dostęp: 28.12.2018).
4. FDA. What Are "Biologics" Questions and Answers. <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cber/ucm133077.htm> (Dostęp: 09.05.2016).
5. Muller, P.Y.; Milton, M.N. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nature Reviews. Drug Discovery.*, 2012, 11, 751-761.
6. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.33> (Dostęp: 09.05.2016).
7. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/> (Dostęp: 09.05.2016).
8. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredeveloped/an-approved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm> (Dostęp: 09.05.2016).
9. Deloitte Report: Global life sciences outlook, 2014.
10. Greene, J.A.; Riggs, K.R. Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. *New Engl J Med.*, 2015, 12, 1171-1175.
11. Farfan-Portet, M.-I.; Gerkens, S.; Lepage-Nefkens, I.; Vinck, I.; Hulstaert F. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur. J. Health Econ.*, 2014, 15, 223-228.
12. Reaney, M.; Cypriak, K.; Tentolouris, N. et al. Resource utilisation and clinical data before and after switching between short-acting human insulin and rapid-acting insulin analogues in patients with type 2 diabetes: the SWING study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2012, 2, 231-241.
13. Olech, E. Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2016, 45(5S), S1-10.
14. PharmaTimes. [http://www.pharmatimes.com/news/france\\_moving\\_ahead\\_with\\_biosimilar\\_substitution\\_1001811](http://www.pharmatimes.com/news/france_moving_ahead_with_biosimilar_substitution_1001811). (Dostęp: 03.04 2017).
15. Medicines Evaluation Board. Clarification of stance on biological and biosimilar medicines. <https://english.cbg-meb.nl/latest/news/2015/08/17/clarification-of-stance-on-biological-and-biosimilar-medicines>. (Dostęp: April 3, 2017).

16. Crawford, P.; Feely, M.; Guberman, A.; Kramer, G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*, 2006, 15, 165-176.
17. Patsalos, P.N.; Perucca, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.*, 2003, 2, 347-356.
18. Hassali, M.A.; Alrasheedy, A.A.; McLachlan, A.; Nguyen, T.A.; Al-Tamimi, S.K.; Ibrahim, M.I.; Aljadhey, H. 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.*, 2014, 22, 491-503.
19. Guideline for generic substitution.  
<https://www.cmladvocates.net/download/educational-material-for-patient-advocates/scientific-papers/generics/436-2012-royal-dutch-pharmacists-association-guideline-for-generic-substitution/file> (Dostęp: 09.05.2016).
20. Val Gelder, T. European Society for Organ Transplantation. Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transpl. Int.*, 2011, 24, 1135-1141.
21. EMA. Biosimilar medicines.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf). (Dostęp: 03.04.2017).
22. Fuchs, D.; Świerczyński, M.; Żarnowiec, Ł.; Więckowski, Z.; Łojko, N.; Lenarczyk, P.; Więckowski, Z. *Biologiczne produkty lecznicze. Aspekty prawne*, Wolters Kluwer Polska, 2016.
23. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs: new advice on switching between different manufacturers' products for a particular drug. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-new-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products-for-a-particular-drug> (Dostęp: 02.07.2018).
24. Zarowitz, B.J. Avoiding potential pitfalls of generic substitution. *Geriatr. Nurs.*, 2009, 30, 260-263.
25. Antiepileptic drugs: updated advice on switching between different manufacturers' products. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-updated-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products>. (Dostęp: 09.05.2016).
26. Kramer A., et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 2007, 11, 46-52.
27. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.
28. Duh, M.S. *et al.* The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*, 2009, 72, 2122-2129.
29. Zimmermann, A. Niezależność zawodowa farmaceuty w procesie substytucji leku. *Czas. Aptek.* 2014, 21, 13-17.
30. Zimmermann, A.; Gruchała, K.; Zimmermann, R.; Banasik, P. Rola farmaceuty w procesie substytucji aptecznej. *Farm. Pol.* 2014, 70, 725-730.
31. Łukasik, Z.; Nowicki, M. Knowledge and attitude of community pharmacy em-

- ployees towards an automatic drug substitution of generics and biosimilars. *Acta Pol. Pharm. Drug. Res.*, 2018, 75, 1247-1254.
32. Drozdowska, A.; Hermanowski, T. Exploring the opinions and experiences of patients with generic substitution: a representative study of Polish society. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2015, 37, 68-75.
33. Drozdowska, A.; Hermanowski, T. Predictions of generic substitution: The role of psycho-logical, sociodemographic, and contextual factors. *Res. Social. Adm. Pharm.*, 2016, 12, 119-129.
34. Drozdowska, A.; Hermanowski T. Exploring factors underlying the attitude of community pharmacists to generic substitution: a nationwide study from Poland. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2016, 38, 162-170.
35. Majkowski, J. *et al.* Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki – problemy biofarmaceutyczne, farmakokinetyczne, farmakologiczne, kliniczne i ekonomiczne. *Epileptologia*, 2004, 12, 365-389.

#### Piśmiennictwo zawarte w publikacjach

36. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381, z późn. zm.
37. Zimmermann A. Restrictions on the reimbursement policy with regard to retail marketing of medicinal products in Poland. *Acta Pol. Pharm. Drug. Res.*, 2013, 70, 339-343.
38. [http://www.pgf.com.pl/uploads/IMS\\_Health.pdf](http://www.pgf.com.pl/uploads/IMS_Health.pdf) (Dostęp: 08.05.2016).
39. <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/> (Dostęp: 09.05.2016).
40. Sznitowska, M.; Kaliszan. R. *Biofarmacja*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014.
41. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm> (Dostęp: 01.08.2016].
42. Woroń, J. Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii, czyli dlaczego potrzebna jest indywidualizacja farmakoterapii. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2010, 4, 241-247.
43. Carroll, N.V.; Fincham, J.E.; Cox, F.M. The effects of differences in state drug product selection laws on pharmacists' substitution behavior. *Med. Care*, 1987, 25, 1069-1077.
44. Andersson, K.; Bergstrom, G.; Petzold, M.G.; Carlsten, A. Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals. *Health Policy*, 2007, 81, 376-384.
45. Ustawa z dnia 18 marca 2016 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw. Dz.U. 2016 poz. 652
46. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późn. zm.
47. Hanson, J.D.; Hart, M.R. *Law and Economics in a Companion to the Philosophy of Law and Legal Theory*. D.M. Patterson ed., 299, Blackwell, Oxford 1996.

48. Hanson, J.D.; Kysar, D.A. Taking behavioralism seriously: Some evidence of market manipulation. *New York University Law Review.*, 1999, 74, 630-749.
49. [http://www.producencilekow.pl/images/pigulki/Pigulka\\_54.pdf](http://www.producencilekow.pl/images/pigulki/Pigulka_54.pdf) (Dostęp: 24.10.2016).
50. Perucca E. The safety of generic substitution in epilepsy. *Lancet Neurol.* 2016, 15, 344-345.
51. Privitera, M.D.; Welty, T.E.; Gidal, B.E.; Diaz, F.J.; Krebill, R. *et al.* Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol.* 2016, 15, 365-372.
52. Shin, J-W.; Chu, K.; Jung, K-H.; Lee, S-T.; Moon, J. *et al.* Switching between phenytoin generics in patients with epilepsy may lead to increased risk of breakthrough seizure: chart analysis and practice recommendations. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2014, 52, 1017-1022.
53. Godman, B.; Bishop, I.; Finlayson, A.E.; Campbell, S.; Kwon, H. *et al.* Reforms and initiatives in Scotland in recent years to encourage the prescribing of generic drugs, their influence and implications for other countries. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2013, 13, 469-482.
54. [http://www.gphaonline.org/media/cms/2013\\_Savings\\_Study\\_12.19.2013\\_FINAL.pdf](http://www.gphaonline.org/media/cms/2013_Savings_Study_12.19.2013_FINAL.pdf) (Dostęp: 18.05.2016).
55. Rana, P.; Roy, V. Generic medicines: Issues and relevance for global health. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015, 29, 529-542.
56. WHO. Biologicals. <http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/biotherapeutic-products/en/>. (Dostęp: 03.04.2017).
57. WHO. Biologicals. [http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar\\_biotherapeutic\\_products/en/](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/). (Dostęp: 03.04.2017).
58. Danese, S.; Bonovas, S.; Peyrin-Biroulet, L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Gastroentero. Hepat.* 2017, 14, 22-31.
59. WHO. Biologicals. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_Ghana\\_WS\\_report\\_HK\\_18\\_Feb\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_Ghana_WS_report_HK_18_Feb_2016.pdf?ua=1). (Dostęp: 03.04 2017).
60. Hospital Pharmacy Europe. At the dawn of biosimilar insulins. <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/diabetes/dawn-biosimilar-insulins>. (Dostęp: 03.04 2017).
61. Chow, S.; Endrenyi, L.; Lachenbruch, P.A.; Yang, L.; Chi, E. Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics *Biosimilars*, 2011, 1, 13-26.
62. Mathers, C.D.; Loncar, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006, 11, e442.
63. WHO. Diabetes. [http://www.who.int/diabetes/global-report/WHD2016\\_Diabetes\\_Infographic\\_v2.pdf?ua=1](http://www.who.int/diabetes/global-report/WHD2016_Diabetes_Infographic_v2.pdf?ua=1). (Dostęp: 03.04 2017).

64. WHO. Biological Qualifier An INN Proposal.  
[http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO\\_INN\\_BQ\\_proposal\\_2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf?ua=1). (Dostęp: 03.04 2017).
65. Fernandez-Lopez S.; Kazzaz, D.; Bashir, M.; McLaughlin, T. Assessment of pharmacists' views on biosimilar naming conventions. *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, 2015, 21, 188-195.
66. Mühlhauser, I.; Berger, M. Diabetes education and insulin therapy: when will they ever learn? *J. Intern. Med.*, 1993, 233, 321-326.
67. Kitabchi, A.E.; Gosmanov, A.R. Safety of rapid-acting insulin analogs versus regular human insulin. *Am. J. of Med. Sci.*, 2012, 344, 136-141.
68. Krämer, I.; Blüher, M.; Kuhlmann, M.K.; Heinemann, L. [Practical aspects in the use of biosimilar insulins]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2016, 21, 1565-1568.
69. Andersson, P.O.; Wikby, A.; Stenström, U.; Hörnquist, J.O. Pen injection and change in metabolic control and quality of life in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1997, 36, 169-172.
70. Chantelau, E.; Schiffers, T.; Schütze, J.; Hansen, B. Effect of patient-selected intensive insulin therapy on quality of life. *Patient Educ. Couns.*, 1997, 2, 167-173.
71. Graff, M.R.; McClanahan, M.A. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery systems versus a vial and syringe. *Clin. Ther.*, 1998, 3, 486-496.
72. Pillai, O.; Panchagnula, R. Insulin therapies - past, present and future. *Drug Discov. Today.*, 2001, 20, 1056-1061.
73. Urakami, T.; Kuwabara, R.; Aoki, M.; Okuno, M.; Suzuki, J. Efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in young people with type 1 diabetes. *Endocrine J.*, 2016, 2, 159-167.
74. Vora, J.; Cariou, B.; Evans, M.; Gross, J.L. *et al.* Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2015, 1, 19-31.
75. WHO. Essential medicines and health products.  
<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/en/>. (Dostęp: 03.04 2017).
76. R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>. (Dostęp: 03.04 2017).
77. Harvard University Press 2010. *Shapiro's Planning Theory of Law (a review of Scott Shapiro, Legality)*.  
<https://mcbridesguides.files.wordpress.com/2014/08/shapiros-planning-theory-of-law.pdf>. (Dostęp: 03.04 2017).
78. Brożek B. *Normatywność Prawa*. Warszawa Wolters Kluwer SA, 2012.
79. Cooter, R.; Ulen, T. *Law and economics*. Harlow Berkeley Law Books 2011.
80. EMA.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf) (Dostęp: 07.01.2018).
81. FDA.

- <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDeveloped/Approved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580432.html> (Dostęp: 07.01.2018).
82. WHO. <http://www.who.int/medicines/access/biotherapeutics/en/> (Dostęp: 07.01.2018).
  83. <https://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127.html> (Dostęp: 07.01.2018).
  84. Mellstedt, H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *Europ J. Cancer Supp.*, 2013, 3, 1-11.
  85. Gruchała, K.A.; Wąż, P.; Kawczak, P.; Zimmermann, A.; Wolnik, B.; Bączek, T. A policy view: gaps and weaknesses of substitution between biological products in law and economics dimension: the example of insulin. *Acta Pol. Pharm. Drug. Res.*, 2018, 75, 1003-1015.
  86. Nowakowski, A.; Obel, E. Gensulin – pierwsza polska insulina ludzka. *Medycyna Rodzinna*, 2003, 3-4, 120-122.
  87. Gruchała, K.A. *Substytucja apteczna produktów biologicznych w Polsce na przykładzie preparatów zawierających insulinę ludzką. Biologiczny produkty lecznicze – aspekty prawne*, Warszawa 4.12.2017.
  88. Gruchała K.A *et al: Ocena procesu substytucji aptecznej w świetle prawa farmaceutycznego – wyniki wstępne*. XXIII Naukowy Zjazd PTFarm, Kraków 19-22.09.2017.
  89. Gao, Y.; Wang, K.; Chen, Y.; Shen, L.; Hou, J.; Xuan, J.; Liu, B. A Real-World Anti-Diabetes Medication Cost Comparison Between Premixed Insulin Analogs and Long-Acting Insulin Analogs in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Database Analysis. *Diabetes Ther.*, 2018, 2, 673-682.
  90. Heinemann, L. Biosimilar Insulin and Costs. What Can We Expect? *J. Diabetes Sci. Tech.*, 2016, 10, 457-462.
  91. Hellmund, R.; Weitgasser, R.; Blissett, D. Cost calculation for a flash glucose monitoring system for UK adults with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin treatment. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, 2018, 138, 193-200.
  92. Valentine, W.J.; Van Brunt, K.; Boye, K.S.; Pollock, R.F. Treating Type 1 Diabetes Mellitus with a Rapid-Acting Analog Insulin Regimen vs. Regular Human Insulin in Germany: A Long-Term Cost-Effectiveness Evaluation. *Appl. Health Econ. Health Policy*, 2018, 16, 357-366.
  93. Heinemann, L.; Khatami, H.; McKinnon, R.; Home, P. An Overview of Current Regulatory Requirements for Approval of Biosimilar Insulins. *Diabetes Technol.*, 2015, 17, 510-526.
  94. Rotenstein, L.S.; Ran, N.; Shivers J.P.; Yarchoan, M.; Close, K.L. Opportunities and Challenges for Biosimilars: What's on the Horizon in the Global Insulin Market? *Clin. Diabetes*, 2012, 30, 138-150.
  95. Wilkins, A.R.; Venkat, M.V.; Brown, A.S.; Dong, J.P.; Ran, N.A.; Hirsch, J.S.; Close K.L. Patient Perspectives on Biosimilar Insulin. *J. Diabetes Sci. Tech.*, 2014, 8, 23-25.

96. Carroll, N.V.; Fincham, J.E.; Cox, F.M. The effects of differences in state drug product selection laws on pharmacists' substitution behavior. *Med. Care*, 1987, 25, 1069-1077.
97. Grandia, L.; Vulto, A.G. Generics substitution in primary care: summary of the Dutch community pharmacies guidelines. *GaBI J.*, 2012, 1, 102-103.
98. US FDA. Understanding generic drugs.  
<https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm> (Dostęp: 02.07.2018).
99. Gruchala, K.A.; Wąż, P.; Zimmermann, A. Legitimacy and potential savings in automatic substitution of biological products in Poland, the example of insulin. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.*, 2018, 75, 1255-1263.
100. Generic Pharmaceutical Association.  
[http://www.gphaonline.org/media/cms/2013\\_Savings\\_Study\\_12.19.2013\\_FINAL.pdf](http://www.gphaonline.org/media/cms/2013_Savings_Study_12.19.2013_FINAL.pdf) (Dostęp: 02.07.2018).
101. KNMP. [https://www.knmp.nl/geneesmiddelsubstitutie/at/file\\_4](https://www.knmp.nl/geneesmiddelsubstitutie/at/file_4) (Dostęp: 02.07.2018).

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Substytucja apteczna (zamiennictwo) jest jednym z narzędzi prowadzących do oszczędności ekonomicznej w podjętym u pacjenta procesie terapeutycznym, definiowana jako *zamiana przez farmaceutę zapisanego na receptę produktu leczniczego na dostępny produkt leczniczy zawierający tę samą substancję czynną, dawkę, postać, oraz drogę podania, przy pośrednim jedynie udziale lekarza prowadzącego*. W polskim prawie proces substytucji aptecznej z definicji charakteryzuje się automatyzmem, co oznacza, że dokonywana w aptece zamiana na produkt leczniczy będący odpowiednikiem zapisanego nie wymaga konsultowania tej decyzji z lekarzem prowadzącym, nie przewiduje się także potrzeby monitorowania stanu zdrowia pacjenta, którego farmakoterapia została zmodyfikowana.

Substytucja może dotyczyć różnych rodzajów produktów, zarówno biologicznych jak i leków chemicznych. Lek biologiczny wg Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (dalej FDA) to substancja, która pozyskiwana jest od żywych organizmów, np. ludzi, zwierząt, roślin, mikroorganizmów i znajduje zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu chorób u ludzi. Lek o wąskim indeksie terapeutycznym (dalej NTI) jest określony przez FDA jako wymagający uważnego dostosowywania dawki i monitorowania stanu zdrowia pacjenta.

W Polsce proces substytucji aptecznej odbywa się zgodnie z wytycznymi prawnymi określonymi przez ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (art. 44). Zgodnie z powyższym, do zagwarantowania legalności procesu muszą być spełnione jednocześnie warunki: tej samej nazwy międzynarodowej, wskazań i dawki leku zapisanego i wydawanego, wydania postaci nie powodującej powstania różnic te-

rapeutycznych. Cena detaliczna leku wydawanego nie może przekraczać limitu finansowania ze środków publicznych. Niezbędne jest także uzyskanie zgody pacjenta na zamianę. Nie ma obecnie dodatkowych warunków określających przebieg procesu substytucji aptecznej uwzględniających produkty z grup terapeutycznych wyższego ryzyka lub biorących pod uwagę złożoność produktów, np. specyfikę produktów biologicznych.

W ujęciu globalnym proces substytucji aptecznej nie jest regulowany jedynie przez ramy prawne, istnieją również standardy, wytyczne czy nawet bazy danych obejmujące zarejestrowane produkty lecznicze z ocenami równoważności terapeutycznej. Substytucja w innych krajach nie ma charakteru automatycznego, wprost przeciwnie, jest poparta zapleczem informacyjnym zapewnionym odgórnie dla różnych grup zawodowych związanych z procesem substytucji aptecznej.

Celem procesu substytucji z założenia jest korzyść ekonomiczna. Korzyść ta nie zawsze jest jednak osiągnięta a czasami jest wręcz podważana.

Celem projektu badawczego jest zbadanie i dokonanie wstępnej oceny procesu substytucji aptecznej w Polsce. Praca badawcza składa się z części deskrypcyjnej oraz części eksploracyjnej. W części deskrypcyjnej projektu dokonano opisu prawnych reguł substytucji aptecznej. W części eksploracyjnej wykorzystano anonimowe dane z lat 2012 – 2015 uzyskane z Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej NFZ). Łącznie materiał badawczy poddany analizie stanowił ponad 10 mln oddzielnych wierszy. Wskazano obraz ilościowy tego procesu z wyodrębnieniem nazw substancji czynnych leków zamienianych, prognoz na kolejne lata, oraz oszczędności wynikających z faktu dokonania wymiany leku na przykładzie insuliny oraz substancji czynnej stosowanej w leczeniu padaczki *carbamazepiny*. W projekcie przeprowadzono także badanie obserwacyjne, służące poznaniu praktyki zamiany leków przeciwpadaczkowych w specyficznej grupie

pacjentów. Posłużono się sondażem z wykorzystaniem techniki ankiety, który skierowano do rodziców dzieci chorujących na padaczkę.

W projekcie badawczym posłużono się metodą egzegezy tekstu prawnego, wtórną analizą danych, do ich oceny użyto *języka statystycznego R* (*R Core Team, R: A language and Environment for Statistical Computing*), zastosowano analizę PCA, test Kruskal-Wallis, test Chi-kwadrat Pearsona, wskazywano statystycznie istotne wartości *p-value*, a także zastosowano metody tabel wielodzielczych.

Badania wykazały, że substytucja apteczna w Polsce dotyczy wszystkich kategorii leków, w tym leków zaliczanych do grupy ryzyka czyli leków zawierających insulinę i leków o wąskim indeksie terapeutycznym, stosowanych w leczeniu epilepsji, których automatyczne zamiennictwo w wielu krajach europejskich jest kwestionowane, a występowanie ograniczane. Badania wykazały, że przypadku produktów biologicznych zawierających insulinę jak i w przypadku najczęściej wymienianej substancji czynnej o wąskim indeksie terapeutycznym stosowanej w epilepsji (*carbamazepinie*), łączny koszt produktów wydanych był większy niż łączny koszt produktów preskrybowanych, co pozwoliło na stwierdzenie, że substytucja tych produktów nie przynosi jednoznacznie oszczędności pacjentom.

Słowa kluczowe: substytucja, zamiennictwo, prawo, ekonomia, insulina, carbamazepina, nti, leki biologiczne

## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Pharmacy substitution (replacement) is one of the tools leading to economic savings in a patient's therapeutic process, defined as a substitution of a prescribed medicinal product by a pharmacist with an available medicinal product containing the same active substance, dose, form and route of administration, indirectly only the attending doctor. In Polish law, the process of pharmacy substitution is by definition automatic, which means that it neither does require consultation with the attending physician, nor is there any requirement to monitor the health of the patient whose pharmacotherapy has been modified.

Substitution may concern different types of products, both biological and chemical drugs. The biological medicine according to the American Food and Drug Administration (FDA) is a substance that is obtained from living organisms, eg humans, animals, plants, microorganisms, and is used in the prevention and treatment of human diseases. A narrow therapeutic index drug, (NTI), is defined by the FDA as: requiring careful dose titration and monitoring of the patient's health condition.

In Poland, the pharmacy substitution is carried out in accordance with the legal guidelines set out in the Act of 12 May 2011 (26) on reimbursement of medicines, foodstuffs for particular nutritional purposes and medical devices (Article 44). Accordingly, to guarantee the legality of the process, the following conditions must simultaneously be met: the same international name, indications and doses of the prescribed and dispensed medicine, and a form that does not result in therapeutic differences. The retail price of the medicine to be dispensed cannot exceed the limit of public funding. It is also necessary to obtain the patient's consent for substitution. There are currently no additional conditions determining pharmacy substitution process taking into account products from

higher-risk therapeutic groups or taking into account the complexity of products, eg the specificity of biological products.

In global terms, aside from the legal framework regulating process of pharmacy substitution, there are also standards, guidelines or even databases containing registered medicinal products with therapeutic equivalence assessments. Substitution in other countries is not automatic, on the contrary, it is supported by information resources provided for various professional groups associated with the process of pharmacy substitution.

The purpose of the substitution process is an economic advantage. However, this benefit is not always achieved and sometimes even undermined.

The aim of this research is to examine and initially assess of the process of pharmacy substitution in Poland. The research consists of the descriptive part and the exploratory part. The descriptive part describes the legal frames of pharmacy substitution. In the exploratory part, anonymous data from 2012 - 2015 obtained from the National Health Fund (NFZ) were used. In total, analyzed research material exceeded 10 million separate rows. The quantitative image of this process is indicated; It covers the names of active substances of substituted drugs, forecasts for subsequent years, and the savings resulting from the exchange of the drug on the example of insulin and the active substance used in the treatment of epilepsy: *carbamazepine*. The project also carried out an observational study aimed at understanding the practice of replacing antiepileptic drugs in a specific group of patients; A survey was conducted using a survey technique, which was directed to the parents of children suffering from epilepsy.

In the research following methods and statistics were used: exegesis of legal text, *statistical language R* (R Core Team, R: A language and Environment for Statistical Computing), PCA analysis, Kruskal-Wallis test, Pearson Chi-square test; cross ref-

erence tables and statistically significant p-values were shown.

Studies have shown that pharmacy substitution in Poland concerns all categories of medicines, including medicines of the risk groups, i.e. insulin and drugs with a narrow therapeutic index, used in the treatment of epilepsy, which automatic substitution in many European countries is questioned, sometimes even limited. Studies have shown that in the case of biological products containing insulin as well as in the case of the most frequently substituted active substance with a narrow therapeutic index used in epilepsy (carbamazepine), the total cost of products released was greater than the total cost of prescribed products, which allowed to conclude that substitution of these products does not unequivocally bring saving to patients.

Key words: substitution, law, economics, insulin, carbamazepine, nti, biological drugs