

Generické léky: teorie a praxe

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Generická léčiva jsou kopie originálních léčivých přípravků, které pro svoji registraci nemusejí podstupovat náročný proces preklinického a klinického výzkumu. Musejí být chemicky totožné s originálním přípravkem a mít shodnou lékovou formu. Hlavním přínosem generických léčiv je jejich významně nižší cena, která vyplývá z úspory nákladů na preklinický a zejména klinický výzkum a vývoj. Bez generických léčiv by současné zdravotnické systémy nemohly fungovat, respektive by je nebylo možné financovat. Samotný koncept generických léčiv nebyl nikdy zpochybněn a způsob jejich registrace se v principu plně osvědčil. Změna léčby jedním výrobním přípravkem určitého léku na jiný může přinášet určitá rizika, avšak takové situace jsou zcela výjimečné. Lékaři a lékárníci by o nich měli být dobře informováni a neměli by v tomto ohledu ani podceňovat edukaci pacienta.

Klíčová slova: generické léčivé přípravky, originální léčivé přípravky, biosimilars, generická substitute.

Generic drugs: theory and praxis

Generic drugs are copies of original medicinal products that do not have to undergo a demanding preclinical and clinical research process for their approval. They must be chemically identical to the original product and have the identical drug formulation. The main benefit of generic medicines is their significantly lower cost, which results from cost savings on preclinical and especially clinical research and development. Without generic medicines, current health systems could not work or be funded. The very concept of generic medicines has never been challenged and the principles of their registration have in principle fully proved its worth. Changing treatment with one medicinal product for another may pose some risks, but such situations are quite exceptional. Doctors and pharmacists should be well informed about them and should not underestimate the patient's education in this regard.

Key words: generic medicinal products, original medicinal products, biosimilars, generic substitution.

I když si to ne vždy uvědomujeme, generické léky tvoří v našich podmínkách stěžejní část farmakoterapie v klinické praxi. Pozornost většiny špičkových odborníků je obrácena k malému počtu nových originálních léků, kterým je také věnována většina přednášek na odborných konferencích i článků v medicínských časopisech. Rutinní praxe většiny lékařů však stojí na preskripci nebo ordinaci generických léčivých přípravků. Používání generických přípravků je natolik běžné, že lékaři obvykle nevědí, který z přípravků s obsahem jedné účinné látky je originál a který je generikum. To je ostatně nejlepším důkazem úspěchu celého konceptu generických léčiv. Přesto stále existují i v odborné veřejnosti určité nejasnosti v terminologii

a znalosti charakteristik, přínosu a rizik generických léků.

Jednou z příčin tohoto stavu je zřejmě i skutečnost, že slovo „generický“ není v češtině, na rozdíl od angličtiny, běžně používáno. Autorovi není znám žádný případ, kdy by se v našem prostředí termín „generický“ používal mimo medicínu. Naproti tomu angličtina používá slovo „generic“ relativně běžně ve smyslu „obecný“ nebo „nechráněný, nepatentovaný“. Překladač Google uvádí jako příklad použití slova „generic“ typicky slovníkově užitečný příklad: „chèvre is a generic term for all goat's milk cheese“. Pojem generický lék (generic drug) bude tedy zřejmě anglicky mluvícímu laikovi vcelku srozumitelný, zatímco pro česky mluvící pacienty – a v neposlední řadě

i naše studenty – je spíše jenom jedním z mnoha zcela nepochopitelných a nazapamatovatelných odborných termínů.

Další text by měl tedy shrnout základní charakteristiky konceptu generických léčiv a nejvýznamnější zkušenosti, které přineslo jeho uplatňování v moderní medicíně. K jeho pochopení je však třeba zmínit i základní informace o vývoji originálních léků a také relativně nový a v současnosti často diskutovaný koncept biosimilárních léčiv.

Originální léky

Originální neboli inovativní léčivo je takové, které bylo kompletně vyvinuto od chemického vývoje, přes preklinické testování až

po kompletní klinické hodnocení. Taková léčiva jsou svými výrobci patentově chráněna. Výzkum a vývoj léčiv je dnes, především díky přísným regulacím a nárokům na bezpečnost, velmi nákladný a dlouhodobý proces. Celý vývoj od izolace nebo syntézy nového potenciálního léku průměrně trvá mezi 12 a 14 roky a k registraci jednoho originálního léku je v průměru třeba laboratorně otestovat 5–10 tisíc potencionálních účinných látek. Z nich asi 250 se dostane do fáze preklinického vývoje a 5 se dostane až do klinického hodnocení. Náklady na kompletní vývoj dnes běžně dosahují jedné miliardy amerických dolarů a při započtení nákladů na selhaná potenciální léčiva se náklady pohybují až kolem jedné a půl miliardy dolarů. Aby byla zajištěna návratnost takto vynaložených prostředků, potenciální originální léky jsou patentovány již ve velmi časných fázích vývoje. Patentová ochrana léčiv je však časově omezená a po jejím vypršení může každý výrobce, který splní náležitosti požadované příslušnou regulační autoritou, požádat o registraci kopie originálního léčiva, která se obvykle označuje jako generické léčivo (v angličtině se používá výraz Generic Drug i obecnější a pro lékaře obtížněji srozumitelný pojem Multisource Product). Vysoké náklady na vývoj spolu s omezenou dobou trvání patentové ochrany jsou jednou (ale ne jedinou) z příčin extrémně vysokých cen originálních léčiv, které pochopitelně vedou k omezení možnosti jejich rozšíření zejména v méně bohatých zemích a oblastech.

Generické léky

Generická léčiva (generika) jsou tedy kopie originálních léčivých přípravků, které pro svoji registraci nemusejí podstupovat náročný proces preklinického a klinického výzkumu. Musejí být chemicky totožné s originálním přípravkem a mít shodnou lékovou formu. V případě léčivých forem, ze kterých se účinná látka dostává do systémové cirkulace pacienta procesem absorpce, je vyžadován i průkaz bioekvivalence, tedy v podstatě shodné biologické dostupnosti, u zdravých dobrovolníků. I předpisy pro provádění bioekvivalenčních studií se však stále zdokonalují s cílem zajistit maximální kvalitu porovnání vlastností kopie s originálem (1, 2). Hlavním přínosem generických léčiv je pochopitelně signifikantně nižší cena, která vyplývá z úspory nákladů na preklinický a zejména kli-

nický výzkum a vývoj. Každý výrobce generické kopie musí při její registraci samozřejmě doložit, že při výrobě jsou dodržovány všechny požadavky správné výrobní praxe, stejně jako u originálních léčiv.

Koncept generických léčiv vychází z předpokladu, že nositelem farmakologického účinku léčiva je výhradně účinná chemická látka. Je třeba hned zpočátku zdůraznit, že tento koncept se v průběhu let plně osvědčil a v klinické praxi prokázal svou vědeckou opodstatněnost. Za celou dobu existence generických léků nebyl přinesen jediný relevantní vědecký důkaz zpochybňující principiálně jejich účinnost a bezpečnost.

Určité nejasnosti panují v odborné veřejnosti ve významu slova bioekvivalence. Tento pojem se netýká účinnosti dané léčivé látky, ta je považována za ověřenou při vývoji originálního přípravku a v klinické praxi. V podstatě se jedná pouze o hodnocení kvality lékové formy. Průkaz bioekvivalence dokazuje pouze schopnost lékové formy generické kopie dopravit do organismu pacienta účinnou látku ve stejném množství, jako je tomu u originální lékové formy. Proto také nemá význam testovat bioekvivalenci u přípravků, které se podávají přímo do systémového oběhu. Princip bioekvivalenčních studií je velmi dobře a srozumitelně vysvětlen v článku K. Hronové z roku 2016 (3).

Generická substituce a preskripce

Postup, při kterém lékárník vydá pacientovi jiný léčivý přípravek, než který je předepsán na receptu, avšak s obsahem stejné účinné látky ve stejné dávce a lékové formě, se nazývá **generická substituce**. Obvyklým důvodem pro tento postup je úspora nákladů nebo snížení doplatku pacienta při vydání levnějšího léčivého přípravku. Nemusí se ovšem jednat pouze o záměnu originálního přípravku za generický, mnohem častější je záměna mezi dvěma generickými přípravky a možný je samozřejmě i případ záměny generického léku za originální. V České republice je generická substituce možná, pokud s tím pacient souhlasí a na receptu není lékařem výslovně uvedeno „nezaměňovat“. V reakci na určité pochybnosti o vhodnosti generické substituce zveřejnil Státní ústav pro kontrolu léčiv již v roce 2008 stanovisko, ve kterém zdůrazňuje její oprávněnost a bezpečnost s tím, že v souvislosti s generickou substitucí nebylo žádné hlášení výskytu či podezření na závažné nežádoucí

účinky (4). Ani další roky zkušeností nepřinesly zásadní problémy s generickou substitucí, která je u naprosté většiny léčivých přípravků zcela bezpečná. Existují samozřejmě účinné látky nebo lékové formy, u kterých generická substituce není možná. U nich musí případná změna přípravku probíhat pod přísnou kontrolou ošetřujícího specialisty, nicméně takové případy jsou spíše výjimečné. Některé příklady jsou zmíněny i v tomto textu dále.

Generická preskripce je postup, kdy lékař na recept předepisuje pouze generický název účinné látky s dávkou a lékovou formou a konkrétní léčivý přípravek, který je pacientovi vydán, určuje až lékárník. U nás není používána, i když čas od času se návrhy na její zavedení objevují. Hlavní problém spočívá v tom, že přechod na tuto formu preskripce přináší řadu technických problémů a finančních nákladů, přičemž ekonomický přínos v našem systému úhrad ze zdravotního pojištění by byl nulový. To ovšem zcela nevylučuje její zavedení v budoucnosti.

Přínosy generických léků

Zejména pro rozvojové země je používání generik jedinou možností, jak umožnit účinnou farmakoterapii běžným pacientům. I proto například indická Medical Council vydala výzvu manažerům ve zdravotnictví, aby zajistili, že všichni lékaři budou předepisovat generika v nejvyšším možném rozsahu (5). Nicméně i Evropská unie projevuje zájem o maximální využití generických přípravků v praxi a snaží se různými způsoby podporovat výrobu generických léků (6). Důvodem je jednoznačně zlevnění farmakoterapie a tím zvýšení dostupnosti léků pro maximální počet pacientů, kteří je potřebují.

Úspory pro zdravotnické systémy, které vyplývají ze zavedení generických přípravků, není snadné přesně kvantifikovat, nicméně jsou nepochybně významné. V roce 2018 uvedl výkonný ředitel České asociace farmaceutických firem, že generické léky ušetřily českému zdravotnictví za deset let zhruba 136 miliard korun (7).

Zatímco výpočty úspor z velkých dat na národní úrovni jsou ovlivněny řadou faktorů, které mohou snižovat jejich vypovídací hodnotu, na nižších úrovních jsou snadno dokumentovatelné. Jako příklad můžeme uvést vliv zavedení generických přípravků na cenu meropenemu ve Fakultní nemocnici Olomouc na grafu 1. Je na něm dobře viditelné, že cena definované denní dávky

antibiotika zůstávala po dobu 6 let zcela stabilní, začala klesat brzy po registraci první generické kopie a již po dosažení zhruba 40% podílu generických přípravků na spotřebě poklesla skutečná cena definované denní dávky na čtvrtinu. Ke grafu lze doplnit, že v letošním roce ve FN Olomouc představují generické přípravky 100 % spotřeby meropenemu a průměrná cena definované denní dávky je 275 Kč, tedy 15 % ceny, která byla obvyklá před zavedením generik.

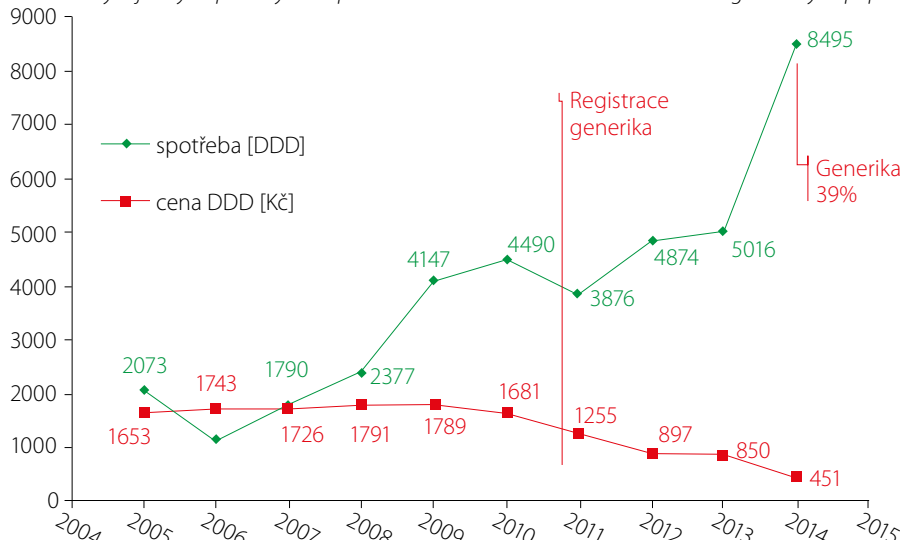
Kromě ekonomických přínosů mohou někdy generické přípravky přinést i přidanou hodnotu z hlediska odborně medicínského. V tom případě se hovoří o tzv. Added Value Generics. Většinou se jedná o změnu spektra pomocných látek, které mohou zlepšit rychlost nástupu účinku nebo snížit závislost absorpce účinné látky na potravě (1). V případě kožních a jiných topických lékových forem s lokálním účinkem může změna pomocných látek významně zlepšit účinnost nebo snášenlivost přípravku. Totéž může platit i pro některé parenterální přípravky. Odlišným případem je vytvoření nové fixní kombinace účinných látek.

Výrobci generických přípravků také v mnoha zemích včetně ČR zajišťují dostupnost léků, které originální výrobci stáhli z trhu z důvodu malé ziskovosti. To platí i pro některé jednotlivé indikace, ve kterých se výrobcům originálů nevyplácí žádat o úhradu a dovážet přípravky, i když je v rámci EU registrován a používán.

Pozice generických léčiv v současné medicíně

Bez generických léčiv by současné zdravotnické systémy nemohly fungovat, respektive by je nebylo možné financovat. Vzhledem k tomu, že generická léčiva jsou z podstaty levnější než originální, jednoduchou úvahou bychom mohli dojít k závěru, že nejvyšší podíl budou mít v chudších zemích. Přinejmenším v Evropské Unii tomu tak rozhodně není, zatímco v roce 2013 byl podíl generik na trhu léčiv ve Velké Británii 83 % a v Německu 80 %, v Itálii to bylo 19 % a v Řecku 20 % (8). Spíše se zdá, že podíl generických léčiv koreluje s racionalitou veřejných výdajů, i když toto tvrzení lze jen těžko exaktně prokázat. V České republice se obvykle uvádí, že generické léčivé přípravky představují dvě třetiny spotřeby a třetinu nákladů na léky. Odhaduje se, že v roce 2020 budou generická léčiva celosvětově představovat 80 % všech lé-

Graf 1. Vývoj ceny a spotřeby meropenemu ve FN Olomouc v období zavedení generických přípravků



čivých přípravků co do objemu a přibližně 28 % co do hodnoty.

Především v souvislosti s problematikou generických přípravků antibiotik se čas od času vyskytují i názory, že významné zlevnění způsobené jejich nástupem může vést k nadužívání. U antibiotik je takové riziko závažnější než u jiných léků kvůli možnosti následného zrychlení rozvoje rezistence bakteriálních patogenů (9). Toto tvrzení není zcela nelogické, i když zakrývá obecně známý fakt, že přinejmenším v Evropě je nejvyšší spotřeba antibiotik v zemích s největším podílem originálních přípravků na spotřebě. Nicméně představa, že by snad nedostupnost léků způsobená jejich vysokými cenami měla bránit jejich nadužívání je natolik absurdní, že nenašla větší podporu ani u skalních odpůrců generické substituce. Navíc je třeba zdůraznit, že například u nás jsou již u řady antibiotik dlouho k dispozici pouze generické kopie, aniž by to vedlo k nějakému nadužívání nebo vyšším nárůstům rezistence ve srovnání se státy, ve kterých jsou používány převážně originální přípravky.

Mnohem reálnějším problémem se jeví fakt, že při poklesu cen díky masivnímu zavedení generických léčiv, dochází k tomu, že daný přípravek se výrobcům přestává vyplácet do země s velmi nízkými cenami dovážet, nebo dokonce vůbec vyrábět. Může tak dojít k nedostatku nebo dokonce úplné nedostupnosti určitého léčiva na trhu. Naštěstí k těmto případům dochází jen zřídka, a pokud je léčivý přípravek skutečně nezbytný, dojde obvykle poměrně rychle k obnovení jeho dovozu či výroby. Pochopitelným vedlejším dopadem této situace je opětovný nárůst ceny, který se ovšem obvykle ani zdaleka

neblíží původním cenám originálů. V současné době jsme svědky podobného vývoje například u některých antibiotik a antitumotik.

Problematika kvality generických kopií

Diskuse o kvalitě generických léčiv probíhá již zřejmě od samého počátku jejich existence. Pozoruhodný je jejich časový průběh – většinu doby o této otázce žádná diskuze neprobíhá, generické léky jsou používány v obrovských množstvích bez sebemenších problémů. Potom – zdánlivě zčistajasna – začne současně debata v řadě zemí na větším množství odborných akcí a v řadě odborných časopisů. Shodou okolností jde vždy o doby, kdy končí patent některého z velmi drahých originálních léčiv. Po nějaké době diskuze utichne bez jakýchkoliv závěrů, originál je z větší části nahrazen kopiemi, ceny originálů i generik výrazně klesnou (viz výše) a na problematiku kvality generických kopií si zase delší dobu nikdo ani nevzpomene.

Ilustrativním příkladem mohou být diskuze o kvalitě, respektive domnělé principiální nekvalitě, spojené se zavedením generik širokospektrých betalaktamových antibiotik, karbapenemů a piperacilin/tazobaktamu, probíhající v celé Evropě po roce 2010 (starší z nás si mohou připomenout i zcela shodně probíhající zpochybňování kvality generik při zavádění generických kopií amoxicilin/klavulanátu o řadu let dříve).

Při této příležitosti byla často diskutována práce RN Jonese a spoluautorů z roku 2008 (10), která se zabývala mikrobiologickým testováním různých generik piperacilin/tazobaktamu ve srovnání s originálním přípravkem, která byla

o rok později rozšířena a doplněna v práci Moeta a kol. (11). Autoři těchto prací se pokusili pomocí mikrodiluční metody stanovení MIC in vitro porovnat účinnost originálního přípravku s řadou generických kopií, vyráběných a používaných v řadě zemí světa, převážně rozvojových. Došli k závěru, že generické kopie mají v průměru horší účinnost než originální přípravek, což také zdůraznili v abstraktu obou prací. Faktem ovšem je, že prokázali pouze to, že některé kopie měly horší účinnost než referenční vzorek originálního přípravku, ovšem současně některé vzorky originálního přípravku získané z distribuce měly horší účinnost než referenční vzorek k laboratornímu testování a v neposlední řadě také to, že některé generické kopie byly v tomto testu lepší, než některé vzorky originálního přípravku. Výsledek tedy spíše zpochybňuje metodiku hodnocení a také vybízí k zamyšlení nad kvalitou zacházení s konkrétními přípravky při přepravě a skladování, než že by něco říkal obecně o kvalitě generických léčiv. Ostatně autoři systematické analýzy 37 publikovaných původních prací na toto téma dospěli k nevyhnutelnému závěru, že z publikovaných výsledků nelze vyvodit žádné závěry zpochybňující kvalitu generických kopií antibiotik obecně (12).

To ovšem nic nemění na potřebě ověřování a kontroly kvality generických přípravků nejen při jejich registraci, ale i průběžně v dalších obdobích jejich používání. Z důvodu jisté nedůvěry při zavádění prvních generických kopií karbapenemových antibiotik jsme i my prováděli sérii laboratorních testů in vitro a in vivo, které pochopitelně prokázaly naprostou totožnost vlastností originálního a generických přípravků (13).

Nekvalitní generické léčivé přípravky se mohou pochopitelně vyskytnout i u nás, jde však naštěstí o výjimečné případy. Příkladem může být porovnání vybraných kardiologických léků pomocí disolučních studií, publikované v roce 2005 (14). Autoři zjistili nevyhovující vlastnosti tablet jednoho generického přípravku amlodipinu, a naopak významně větší množství uvolněné účinné látky u druhého ve srovnání s originálním přípravkem. Také u tablet metoprololu s řízeným uvolňováním kinetikou nultého řádu (ZOK) nebyly disoluční profily tablet generického přípravku podobné originálnímu v žádném ze 3 použitých médií. Naopak v případě acebutololu byl generický přípravek v disolučním testu

Tab. 1. Porovnání charakteristik generického a biosimilárního léčivého přípravku

	Generický přípravek	Biosimilární přípravek
Původ	Chemická izolace a syntéza	Výroba živými buňkami
Složení	Stejně kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek jako originál	Stejně fyzikální, chemické a biologické vlastnosti jako originál
Léková forma	Stejná jako originál	Stejná jako originál
Shoda s originálním léčivem	Chemická shoda a bioekvivalence prokázaná bioekvivalenční studií	Podobnost prokázaná preklinickými a klinickými testy
Indikace	Automaticky pro všechny indikace originálu	Extrapolace indikací
Registrační dokumentace	Zkrácená Průkaz chemické totožnosti a případně bioekvivalence	Kompletní Preklinická a klinická hodnocení
Terapeutická zaměnitelnost	Ano	Ano
Generická substituce	Ano	Nedoporučuje se

zcela srovnatelný s originálem, a navíc byl jeho disoluční profil méně ovlivňován změnami pH disolučního média.

Lze tedy říci, že případy nekvalitních generických přípravků existují, ale jsou v zemích EU, a tedy i u nás, naštěstí naprosto ojedinělé. Jejich výskyt je vždy závažným selháním výrobce, a především regulačních autorit. **Pokud generický přípravek nemá srovnatelné vlastnosti s originálním přípravkem, nejedná se o generikum a takový přípravek by vůbec neměl být na trhu dostupný.** Na druhou stranu se vyskytují i stejně ojedinělé případy nekvalitních originálních léčivých přípravků. V žádném případě se tedy nejedná o selhání konceptu generických léčiv jako takového.

Biosimilars

V současné farmakoterapii zaujímají stále významnější místo biotechnologicky připravené léky, u nás nepříliš vhodně nazývané „biologickými“ léky. Jedná se o účinné látky oligopeptidové až proteinové struktury, které jsou produkovány živými organismy, většinou geneticky modifikovanými buněčnými liniemi. Tuto definici splňuje široká škála léků od nízkomolekulárních heparinů přes humánní inzulin a jeho analogy až po monoklonální protilátky. S postupným vypršením patentové ochrany těchto léků bylo nutné stanovit podmínky pro registraci jejich kopií. Protože zejména z důvodu bezpečnosti se koncept generik nejevil pro takové léky jako dostatečný, byl vypracován nový koncept tzv. biosimilars.

Biosimilars (lépe Biologicky podobné léčivé přípravky) jsou definována jako bílkovinné produkty, které jsou vyrobeny pomocí biotechnologie nebo z přírodních zdrojů a které jsou

prokazatelně dostatečně podobné (sufficiently similar) biologickému léku, který je již schválen regulační agenturou (2). Na rozdíl od generických kopií musí biosimilars prokázat nejen chemickou shodu s originálem, ale podstupují i sérii preklinických a klinických testů, jejichž cílem je ověření stejné účinnosti a bezpečnosti, jakou vykazuje originál. Rozdíly mezi generikem a biosimilarem shrnuje tabulka 1.

Základním principem procesu schvalování biosimilaru je stupňovitý přístup. To znamená, že potřeba a rozsah určitého typu hodnocení je určen teprve na základě výsledků předchozího testování. S určitým zjednodušením lze říci, že klíčovou charakteristikou konceptu biosimilárních léčiv je extrapolace indikací. Pokud biosimilární léčivý přípravek prokáže dostatečnou podobnost s referenčním přípravkem z hlediska klinické účinnosti a bezpečnosti v jedné indikaci, lze tento výsledek extrapolovat na ostatní indikace referenčního léku. Tento proces ovšem není automatický, ale může být uskutečněn pouze na základě vědecky relevantních argumentů. Je tedy nutné prokázat, že mechanismus účinku a mechanismy vzniku nežádoucích účinků jsou v těchto indikacích stejné, jako u indikace, ve které již byla prokázána podobnost biosimilaru a originálu. Při posuzování této otázky se vychází z komplexu preklinických a klinických dat, získaného v celém průběhu hodnocení biosimilárního léku.

Nicméně lze říci, že koncept biosimilarity je pouze náročnější variantou konceptu generických léků, neboť jakkoliv je jejich testování nesrovnatelně náročnější a zahrnuje i preklinické testy a klinické studie, jeho cílem je vždy pouze průkaz podobnosti s originálem, a ne získání zcela nových vědeckých poznatků.

Případy problematické zaměnitelnosti generik

Přestože generické léky jsou z definice stejně účinné a bezpečné jako jejich originální vzory, existují skupiny léků či konkrétní léčivé přípravky, u kterých nelze jednoduše zaměňovat jednotlivé výrobní přípravky mezi sebou. V takových případech může (ale nemusí) dojít k ovlivnění účinnosti nebo bezpečnosti léčby. Je ovšem třeba zdůraznit, že v těchto případech nejde principiálně o jednosměrný vztah originál – generikum. U takových léků obvykle nelze jednoduše zaměňovat ani různá generická léčiva mezi sebou a ani nahrazovat již zavedenou léčbu generickým přípravkem za originální. Takové případy jsou ale ve farmakoterapii až překvapivě výjimečné a týkají se maximálně jednotek procent používaných léků. Dále jsou uvedeny nejtypičtější příklady bez nároku na úplnost.

Antiepileptika

V odborné veřejnosti je nejvíce zafixováno velmi vysoké riziko záměny přípravků antiepileptik, které je zdůrazňováno v každé učebnici i ve všech doporučených postupech. Aniž bych toto riziko chtěl zde zpochybňovat, z čistě teoretického pohledu je zajímavé, jak chatrné důkazy vedly k těmto velmi imperativním stanoviskům. V české literatuře jsou dobře shrnuty v článku H. Ošlejškové z roku 2005 (16). Farmakoepidemiologická studie autorů z Harvard Medical School publikovaná v roce 2016 v časopise *Neurology* existenci tohoto rizika přímo vyvrací (17), stejně jako předchozí studie francouzských farmakoepidemiologů z roku 2015 (18). Na druhé straně ovšem existují i některé novější a kvalitnější práce dokazující existenci uvedených rizik (19). Otázku nelze prozatím považovat za jednoznačně rozhodnutou a z důvodu předběžné opatrnosti je nepochybně lepší plně respektovat platná doporučení, u antiepileptik nepovolovat generickou substituci a případnou záměnu přípravků provádět pouze v nutných případech výhradně specialistou v oboru za kontroly klinického stavu a terapeutického monitorování plazmatických koncentrací antiepileptika.

Verapamil a jiné kardiovaskulární léky

Lékem s poměrně vysokým rizikem nežádoucích účinků při kolísání plazmatických

koncentrací je verapamil. Již v roce 1993 byla publikována malá farmakokinetická studie, která upozornila na možnost, že přípravky, které jsou bioekvivalentní u mladých zdravých dobrovolníků, nemusí být takto ekvivalentní u nemocných starších 65 let (20). Jejich vypovídací hodnota je ovšem z dnešního pohledu velmi slabá. Kvalitnější studie z roku 1997 naopak klinický význam rozdílů ve farmakokinetice přípravků popírá (21), stejně jako některé novější práce týkající se více kardiovaskulárních léčiv. Jediná reálná rizika jsou zřejmě spojena se záměnou za přípravek v jiné lékové formě při předpisu nebo dispenzací, což ovšem spadá do kategorie lékových chyb. Velká metaanalýza studií, týkajících se použití generik kardiovaskulárních léků (74 randomizovaných klinických studií zahrnujících kalciové blokátory, ACE inhibitory, statiny, antikoagulanty a antiagregancia) nenalezla žádné významné riziko záměny přípravků těžce účinné látky (22).

Levothyroxin

V roce 2010 byla publikována studie autorů z Harvard Medical School, kteří analyzovali 199 případů nežádoucích účinků levothyroxinu (23). Zjistili, že 89 % z nich bylo způsobeno změnou podávaného léčivého přípravku. Téměř všechny (99 %) záměny přípravků byly provedeny v lékárně, v naprosté většině (v 91 %) bez vědomí předepisujícího lékaře. Z 54 případů závažných nežádoucích účinků jich bylo takovou záměnou způsobeno 52 (96 %). I když tato studie pochopitelně neříká nic o tom, jak častý je výskyt nežádoucích účinků po záměně přípravků levothyroxinu, respektive jak často proběhne generická substituce bez komplikací, nelze její výsledky zcela podceňovat.

Skutečně problematické situace při generické substituci

V reálné praxi přinášejí problémy se záměnou mezi různými výrobními přípravky téhož léku v podstatě tři situace. Příčinou prvních dvou je možnost použití různých pomocných látek v různých přípravcích, které může mít, naštěstí velmi výjimečně, vliv na účinnost léku a o něco častěji na jeho toleranci pacientem. Z hlediska účinnosti se to týká prakticky výhradně topických lékových forem, zejména kožních, kde kvalita například mastového základu může mít skutečně podstatný význam pro účinek léčivého přípravku. Odlišnosti ve

složení pomocných látek mohou vést k nesnášenlivosti určitého přípravku pacientem, samozřejmě bez ohledu na to, jestli jde o originální nebo generický přípravek. Intolerance přípravku může být velmi subjektivní, avšak nutit pacientovi přípravek, o kterém je přesvědčen, že mu nedělá dobře, je v každém případě postup *non lege artis*, neboť nepochybně povede k nocebovému efektu. Na druhou stranu se často význam pomocných látek ze zjevných důvodů přeceňuje. V poslední době se například výrazně nadhodnocuje význam přítomnosti a množství citrátu v injekčních přípravcích některých monoklonálních protilátek pro subkutánní podání z hlediska možné bolestivosti injekce, ale podobných příkladů existují desítky. Výrobci samozřejmě velmi dobře chápou, že nepatrná změna ve složení pomocných látek nebo v podstatě bezvýznamná změna lékové formy jim může po jistou dobu pomoci udržet dosavadní zisky, takže tohoto prostředku využívají ad maximum. Je potom na lékařích, farmaceutech a odbornících formujících úhradovou politiku, jestli jsou na tuto hru ochotni přistoupit.

Třetí problematickou situací je ztráta důvěry pacienta v léčbu při změně přípravku, zejména pak tehdy, jestliže mu lékař z nějakého důvodu zaměňuje přípravky opakovaně. To může vést až k non-adherenci a zhoršení výsledků léčby, což bylo v literatuře opakovaně popsáno. Příkladem mohou být studie, týkající se použití bisfosfonátů v léčbě postmenopauzální osteoporózy (24, 25). Lékaři i farmaceuti si musí být vědomi nutnosti pacientům každou takovou změnu vysvětlit a ujistit se, jestli chápou její důvody a jestli s ní souhlasí. Zcela výjimečně se stává, že pacient z nějakého důvodu věří pouze jednomu konkrétnímu přípravku a v tom případě není rozhodně správné a etické mu záměnu vnucovat.

Výše uvedené tři situace jsou jediné reálné důvody, které mohou bránit v přechodu z originálního přípravku na generický nebo z jednoho generického přípravku na jiný. Nicméně pacienti jsou většinou zcela schopni pochopit a akceptovat záměnu přípravků, pokud se jim vysvětlí bezrizikovitost takové záměny s tím, že použití levnějšího přípravku ušetří prostředky ať už jeho vlastní (na doplatku), nebo prostředky zdravotního pojištění, které potom mohou být použity na zkvalitnění léčby jeho i dalších nemocných.

Závěr

Lze konstatovat, že generické přípravky si vydobýly zásadní místo v moderní farmakoterapii. Tak, jako originální léky posouvají vývoj medicíny kupředu, generika umožňují rozšířit

moderní farmakoterapii mezi maximální počet pacientů, kteří ji potřebují. Bez generik by současná zdravotní péče vypadala úplně jinak, a rozhodně ne lépe. Za celou dobu jejich existence nebyl zpochybněn koncept generic-

kých léků a způsob, jakým jsou schvalovány a registrovány. Existence generik v současné podobě je jeden z velmi nenápadných, ale pro medicínu jako celek naprosto zásadních, úspěchů farmakologie.

LITERATURA

- Morais JA, Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Mar; 106(3): 221–225.
- Sullivan JO, Blake K, Berntgen M, Salmonson T, Welink J; Pharmacokinetics Working Party. Overview of the European Medicines Agency's Development of Product-Specific Bioequivalence Guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Sep; 104(3): 539–545.
- Hronová K. Generika a jejich postavení v léčbě, rizika záměny v lékárnách. *Interní Med*. 2016; 18(4): 191–193.
- SÚKL. Reakce na články o generické substituci. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
- Bhaumik S. Medical regulator urges doctors to prescribe generic drugs. *BMJ* 2013; 346: f564.
- Rada EU. Opatření EU na podporu výrobců generických léčiv. Dostupné na: <https://www.consilium.europa.eu/cs/press/press-releases/2019/02/20/eu-measures-in-support-of-generic-pharmaceuticals-producers/>
- Bez generik nejsou zdravotní systémy udržitelné. Za deset let ušetřily už 136 miliard korun. Dostupné na: <https://www.zdravotnickýdeník.cz/2018/09/bez-generik-nejsou-zdravotni-systemy-udrizitelne-za-deset-let-usetrily-uz-136-miliard-korun/>
- Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q*. 2017 Sep; 95(3): 554–601.
- Gauzit R, Lakhdari M. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed? *Med Mal Infect*. 2012 Apr; 42(4): 141–148.
- Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect*, DiS. 2008 May; 61(1): 76–79.
- Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect*, DiS. 2009 Nov; 65(3): 319–322.
- Tattevin P, Crémieux AC, Rabaud C, Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review. *Clin Infect*, DiS. 2014 Feb; 58(4): 458–469.
- Urbánek K, Šiller M, Večeřa R, Zachařová A, Matušková Z. Porovnání originálních a generických přípravků karbapenemových antibiotik. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(1): 11–17.
- Vetřný D, Rabišková M, Švarcová M, Sýkora T, Häring A. Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 84–88.
- Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 14–18.
- Ošlejšková H. Možnosti využití generických antiepileptik v terapii epilepsií v každodenní praxi. *Neurol. pro Praxi*, 2005; 4: 227–230.
- Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang SV, Choudhry NK. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures: A case-crossover study. *Neurology*. 2016 Oct 25; 87(17): 1796–1801.
- Polard E, Nowak E, Happe A, Biraben A, Oger E; GENEPI Study Group. Brand name to generic substitution of antiepileptic drugs does not lead to seizure-related hospitalization: a population-based case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Nov; 24(11): 1161–1169.
- Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, et al. Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol*. 2018 Dec; 84(6): 918–925.
- Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and responses to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy*. 1993 Jul-Aug; 13(4): 359–368.
- Saseen JJ, Porter JA, Barnette DJ, Bauman JL, Zajac EJ Jr, Carter BL. Postabsorption concentration peaks with brand-name and generic verapamil: a double-blind, crossover study in elderly hypertensive patients. *J Clin Pharmacol*. 1997 Jun; 37(6): 526–534.
- Manzoli L, Flacco ME, Boccia S. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2016 Apr; 31(4): 351–368.
- Hennessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American thyroid association, American association of clinical endocrinologists, and the endocrine society. *Endocr Pract*. 2010 May-Jun; 16(3): 357–370.
- Grima DT, Papaioannou A, Airia P, Ioannidis G, Adachi JD. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Apr 14; 11: 68.
- Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int*. 2009 Dec; 30(2): 213–221.