

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 zamýšlení 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 prokázána bioekvivalenční studií	Podobnost prokázána 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 analoga 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 biosimilars shrnuje tabulka 1.

Základním principem procesu schvalování biosimilar 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 biosimilar 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.