

Generika a jejich postavení v léčbě, rizika záměny v lékárnách

MUDr. Karolína Hronová

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Postavení generik v léčbě je často diskutovaným tématem. Lékaři různých oborů si nejednou kladou otázku, zda jsou stejně účinná a bezpečná pro jejich pacienty jako originální léčiva. Cílem článku je tematické shrnutí, od počátku, tedy vývoje generika, s vysvětlením některých nejasností, která produkci kopií obestírají, až po praktický dopad na léčbu pacienta na úrovni současného poznání.

Klíčová slova: generikum, originální léčivo, bioekvivalence, účinnost, bezpečnost.

Generics and their therapeutic position, the risk of substitution in pharmacies

Therapeutic position of generics is frequently discussed. Physicians of various fields often question whether they are as effective and safe for their patients as the original drug. The aim of the article is to summarize the problematics, from the development to the practical impact on disease management in accordance with current knowledge, with an explanation of some ambiguities.

Key words: generic, brand, bioequivalence, efficacy, safety.

Úvod

Závod farmaceutických firem produkujících takzvaná generika často začíná delší časové období před vypršením patentové ochrany originálního léčiva. Přestože vývoj napodobeniny není v porovnání s inovativním produktem zdaleka tak časově a finančně náročný, v rámci zachování konkurenceschopnosti je vyvíjeno maximální úsilí, aby v momentě uvolnění trhu byla generická firma v plné zbroji, připravena se svou kopií bojovat o své místo na slunci – komerčním trhu.

Cena... skutečně jediný přínos?

Generika, jak známo, přinášejí snížení ceny. Je-li generikum téměř stejně drahé jako originál, pak je motivace k jeho přednostní preskripci pochopitelně omezená. Nelze však jednoznačně říci, že by cenové zvýhodnění bylo jediným přínosem lékových kopií. Ve snaze obstát v široké konkurenci přinášejí generické firmy v určitých konkrétních případech

inovativní produkt. Takzvaná added-value generics (generika s přidanou hodnotou) nebo také generika plus mohou být například alternativními solemi, které disponují určitou farmakokinetickou výhodou – například rychlejším vstřebáváním nebo nezávislostí vstřebávání na jídle. Na případu mikronizovaného fenofibrátu lze demonstrovat, která změna formulace vedla ke zvýšené biodostupnosti umožňující redukci podané dávky. Za generika s přidanou hodnotou je možné rovněž považovat formulace s pomalým uvolňováním. Dále se jedná o nové fixní kombinace, přinášející zvýšený komfort pro pacienta v podobě jedné tablety místo dvou. Takovým příkladem je kombinace candesartanu s amlodipinem, určená k léčbě hypertenze, dále rosuvastatin s kyselinou acetylsalicylovou pro pacienty s hyperlipidemií s nutností dlouhodobé antiagregační terapie. V řadě případů generik plus se nemusí jednat již o čisté generikum, a jejich registrace tak může probíhat nikoliv formou generické, ale například hybridní žádosti.

Jaké jsou podmínky schválení generika?

Účinnost, bezpečnost a kvalita generických přípravků je zpravidla spojena s průkazem bioekvivalence prostřednictvím jedné (ev. vícero) farmakokinetické studie.

V praxi to typicky vypadá tak, že se určitému počtu zdravých dobrovolníků, nebo výjimečně i pacientů (záleží na vlastnostech léčiva) podá testovaný lék a referenční přípravek (tedy originál). Každý subjekt dostane obojí v časovém odstupu – každý je tedy sám sobě kontrolou. Celkový počet dobrovolníků ve studii se odvíjí zejména od znalosti variability farmakokinetických parametrů a předpokládaného rozdílu mezi testem a referencí. Čím nižší je variabilita, tím méně subjektů je ve studii třeba. Ve stanovených časových intervalech jsou dobrovolníkům odebírány vzorky krve a pomocí moderních analytických technik je stanovena koncentrace léčiva v každém odběru. Následně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Karolína Hronová, karolina.hronova@lf1.cuni.cz

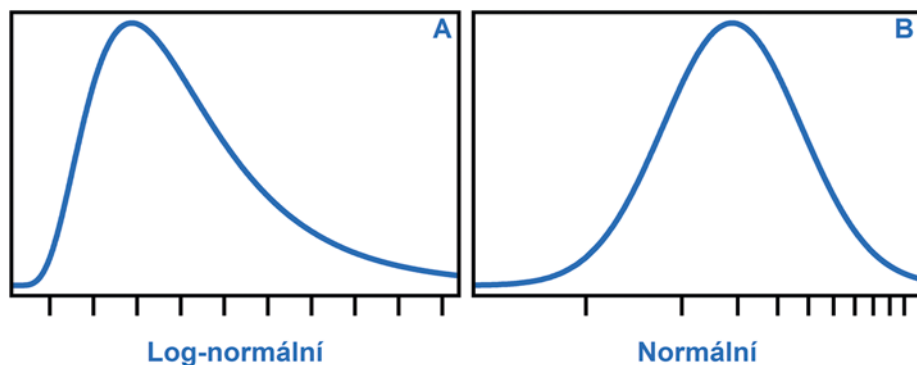
Farmakologický ústav 1. LF UK, Albertov 4, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Interní Med. 2016; 18(4): 191–193

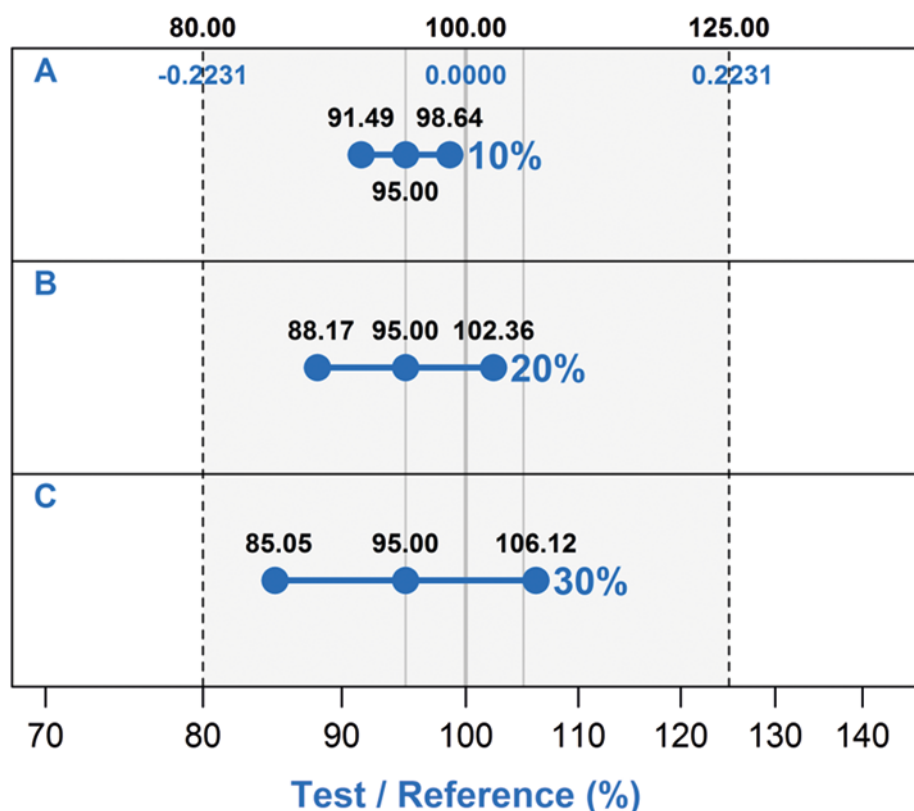
Článek přijat redakcí: 9. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2016

Obr. 1. Log-normální rozdělení a transformace dat. Biologická data jako AUC a C_{max} vykazují log-normální rozdělení (panel A). Zlogaritmováním dat dochází k převedení na normální rozdělení (panel B), které je nutným předpokladem pro statistickou analýzu pomocí parametrických testů



Obr. 2. Šířka 90 % konfidenčního intervalu v závislosti na variabilitě farmakokinetického parametru. Ilustrativní příklad 90 % konfidenčního intervalu pro AUC (nebo C_{max}) při intra-individuální variabilitě 10 % (panel A), 20 % (panel B) a 30 % (panel C); simulované konfidenční intervaly u konstantního počtu subjektů ($N = 40$). Středová hodnota intervalu je rovna poměru geometrických průměrů test/reference pro AUC (nebo C_{max}), krajové hodnoty odpovídají mezím 90% konfidenčního intervalu; šedá zóna značí oblast bioekvivalence



jsou vypočítány a porovnány jednotlivé farmakokinetické parametry, mezi které patří maximální plazmatická koncentrace C_{max} a plocha pod křivkou plazmatického profilu v čase AUC_{0-t} (area under the curve from time 0 to t). Splní-li léčivo s okamžitým uvolňováním nastavená akceptační kritéria, může být registrováno.

V současnosti mají akceptační kritéria platná v České republice a na evropském trhu následující podobu (pro léčiva s okamžitým uvolňováním): 90% konfidenční interval po-

měru testovaného versus srovnávacího léčiva pro maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC_{0-t}) se musí nacházet v intervalu 80,00–125,00 % na **lineárním** měřítku. Tento interval, který se (pouze) zdánlivě jeví jako asymetrický (100–80 = 20, 125–100 = 25), je dán nutností logaritmické transformace z důvodu převedení dat na normální rozložení nutné pro statistickou analýzu (Obr. 1). Na **logaritmickém** měřítku se tedy jedná o symetrický rozdíl $\pm 20\%$. Vypočítaný 90% konfidenční interval

je rovněž symetrický na logaritmickém měřítku; se vzrůstající variabilitou farmakokinetických parametrů je daný konfidenční interval širší (Obr. 2). Prokázání bioekvivalence je tak těžší pro vysoce variabilní látky (např. atorvastatin).

Bioekvivalenční kritéria jsou platná i pro originálního výrobce, a to například v případě, že v klinických studiích fáze III probíhá výzkum na jiné formulaci (např. kapsli), než kterou výrobce plánuje finálně uvést na trh (např. tabletu).

Účinkují stejně?

V dnešní době existuje celá řada studií, jejichž cílem je relevantně tuto otázku zodpovědět. Často citovaný rozdíl v účinnosti generika ± 20 procent, vycházející z akceptačních kritérií pro bioekvivalenci, je, jak patrné z jejich popisu, hrubě zavádějící. Jedná se totiž o maximální **rozdíl v biologické dostupnosti** testovaného versus referenčního (originálního) přípravku, a i tento rozdíl bývá v praxi daleko nižší než maximálně přípustných 20%.

Rozdíly ve farmakokinetických parametrech

V rámci revize registračních kritérií v roce 2009 bylo retrospektivně vyhodnoceno 2070 bioekvivalenčních studií evidovaných americkou lékovou agenturou FDA (Food and Drug Administration) po 12 let z hlediska shody AUC a C_{max} mezi originály a generiky. Průměrný rozdíl byl 4,35 % pro C_{max} (geometrický průměr-GMR \pm směrodatná odchylka-SD 1,00 \pm 0,06) a 3,56 % pro AUC (GMR \pm SD and 1,00 \pm 0,04). Ve skutečnosti se téměř v 98 % případů celková absorpce generika po jednorázovém podání lišila od originálu o méně než 10 % (1).

Rozdíly v účinnosti a bezpečnosti

Léčiva kardiovaskulárních obtíží

V roce 2015 byla publikována rozsáhlá meta-analýza zahrnující 74 randomizovaných studií, v nichž byly ve 12 případech použity ACE inhibitory a AT1 blokátory (enalapril, kaptopril, ramipril, valsartan, losartan, olmesartan), v 5 antikoagulanty (pouze warfarin), v 17 antiagregační látky (pouze clopidogrel), v 11 beta-blokátory (metoprolol, karvedilol, bisoprolol, atenolol, propranolol), v sedmi

blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem, amlodipin), ve 13 diuretika (zejména furosemid), v 6 statiny (simvastatin, atorvastatin) a ve třech jiná léčiva. V žádné práci nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi generickými a originálními formulacemi z hlediska účinnosti. Co se týče mírných a středně závažných nežádoucích účinků, statisticky signifikantní rozdíl byl pozorován ve 2 studiích. Z celkově 8 závažných nežádoucích účinků jich 5 nastalo u pacientů léčených generiky ($n = 2074$) a 3 u léčených originálním přípravkem ($n = 2076$). Závěry meta-analýzy celkově plně podporují klinickou ekvivalenci přípravků užívaných v kardiovaskulární terapii (2). Jsou ve shodě s rozsáhlou populační studií případů a kontrol zahrnující 78 520 pacientů z italské Lombardie užívajících antihypertenziva z důvodu primární prevence kardiovaskulární choroby. V této studii nebyl nalezen žádný důkaz rozdílu v kardiovaskulárním riziku u pacientů na generických oproti skupině užívající originál (OR 0,86; 95% CI: 0,63–1,17). Žádný vliv na toto riziko nebyl pozorován ani u těch, kteří z nějakého důvodu změnili přípravek, ať už originál na generikum, či naopak, oproti pacientům, kteří užívali generika od počátku (OR 1,18; 95% CI: 0,96–1,47, 0,87; 95% CI: 0,63–1,21 a 1,08; 95% CI: 0,80–1,46, v uvedeném pořadí) (3).

V randomizované kontrolované studii vykazoval generický nitroglycerin s pomalým uvolňováním srovnatelnou účinnost i bezpečnost v porovnání s inovativním produktem (4).

Dysfunkce štítné žlázy jako nežádoucí účinek léku se vyskytovala se stejnou frekvencí u 60 220 pacientů léčených generickým i originálním amiodaronem (5).

Léčiva s nízkým terapeutickým indexem

Ačkoliv akceptační kritéria pro 90% konfidenční interval u léčiv s úzkým terapeutickým indexem jsou přísnější (90,00–111,11 %), objevují se studie vypovídající o zvýšení rizika při změně terapie (6).

LITERATURA

1. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(10): 1583–1597.
2. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2015.

Antiepileptika

Za léčiva s nízkým terapeutickým indexem – tedy malým rozdílem mezi hladinou účinnou a hladinou toxickou, jsou považována jak antiepileptika časně generace (fenytoin, valproát, ethosuximid a karbamazepin), tak antiepileptika druhé generace (gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, pregabalin, tiagabin, topiramát, zonisamid) – malé variace hladin tak mohou vést na jedné straně k nežádoucím účinkům, na straně druhé k selhání léčby, v případě antiepileptik k výskytu křečí. V americké studii případů a kontrol ($n = 9110$) sledující vliv změny originálního antiepileptika na generikum byl zaznamenán mírně vyšší počet akutně ošetřených křečových stavů u pacientů, kteří přešli na generický přípravek (OR 1,27; 95% CI: 1,24–1,53) (7). Starší studie stejných autorů ($n = 3028$) uvádí rovněž zvýšené riziko (OR 1,57 (95% CI: 1,17–2,10) (8). V roce 2004 bylo v USA osloveno 6420 neurologů, aby se podělili o své zkušenosti s převáděním na generická antiepileptika. Vzhledem k charakteru dotazníku odpovědělo pouhých 4,7%, z nichž 67,8% uvedlo výskyt epileptického záchvatu po přechodu na generikum (celkem 197 pacientů), 56% naopak pozorovalo zvýšený výskyt nežádoucích účinků (163 pacientů) (9). Bezpečnost a účinnost přechodu z originálního přípravku na generikum a z generika na jiné generikum byla podrobně hodnocena ve 2 systematických přehledech klinických a observačních studií (10, 11). Závěry klinických studií potvrzovaly terapeutickou bioekvivalenci napříč přípravky se stejnou účinnou látkou (celkové OR 1,1; 95% CI: 0,9, 1,2) a v observačních studiích nebyl popsán vliv přechodu na kontrolu epilepsie, nicméně v první meta-analýze bylo zaznamenáno, že pacienti užívali po změně přípravku vyšší dávky antikonvulziva, více navštěvovali lékaře a prodělali více hospitalizací (10). Poslední nález se shoduje s nálezem druhého systematického přehledu, ve kterém byla navíc zaznamenána delší doba hospitalizace (11). Metodologické nedostatky posuzovaných observačních studií, jak uvádějí autoři obou systematických přehledů, ovšem značně omezují možnost generalizace výsledků pozorování. V diskuzi o míře

souvislosti generické záměny a zvýšení rizika vzniku nekontrolovaných křečí nelze opominout, že samotný výdej léků jako takový, bez generické záměny, je spojen s trojnásobným zvýšením rizika křečí po 21 dní (12). Ačkoliv studie jsou limitované poměrně velkým počtem zavádějících faktorů (např. nízký počet odpovědí, možná mylná atribuce výskytu křečí či nežádoucích účinků změně na generikum), je-li pacient dobře kompenzován, pro jeho bezpečí autoři doporučují vyhybat se přechodu mezi bioekvivalentními přípravky. Zároveň poukazují na fakt, že léčba generiky je bezpečná, je-li vedená od začátku (6). Recentní retrospektivní analýza 19 760 pacientů, kteří započali antiepileptickou terapii (z toho 93% zahájilo terapii generickým přípravkem) dokonce odhaluje nižší počet nežádoucích účinků ve skupině užívající generika (13). V literatuře bývá zmiňováno, že přípravek ekvivalentní u zdravých dobrovolníků nemusí splnit kritéria u cílové skupiny pacientů. Zcela nedávno provedené bioekvivalenční studie testující generický lamotrigin nikoliv na zdravých dobrovolnících, ale na pacientech s epilepsií jednoznačně prokazující bioekvivalenci rovněž u nemocných tyto obavy nepotvrzují (14).

Warfarin

Jak vyplývá ze systematického přehledu, který zahrnuje 11 studií s více než 40 000 pacienty, ve shodě již s citovaným systematickým přehledem (2) se generický warfarin jeví být srovnatelně bezpečný i účinný jako originál. Autoři však rovněž upozorňují na možné riziko fluktuace při přechodu mezi přípravky a doporučují se mu vyhnout (15).

Závěr

Celkově lze konstatovat, že generika představují stejně bezpečnou a účinnou léčbu jako originální přípravky. U léčiv s malým rozdílem mezi toxickou a terapeutickou dávkou je opakovane doporučeno vyhybat se přechodu mezi alternativami a léčit od počátku a trvale originálním přípravkem nebo generikem. Za rizikovou je považována právě změna přípravku.

c((R)) in the Treatment of Stable Angina Pectoris: A Randomized, Double-Blind Comparative Trial. *Sci Pharm*. 2014; 82(4): 815–824.

5. Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, Essebag V, Eisenberg MJ, Humphries KH, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ*. 2011; 183(12): E817–823.

6. Jankovic SM, Ignjatovic Ristic D. Is bioavailability altered in generic versus brand anticonvulsants? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(3): 329–332.
7. Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. *Epilepsy Res.* 2013; 106(1–2): 237–243.
8. Hansen RN, Campbell JD, Sullivan SD. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(4): 481–485.
9. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav.* 2004; 5(6): 995–998.
10. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misno AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2010; 70(5): 605–621.
11. Talati R, Scholle JM, Phung OP, Baker EL, Baker WL, Ashaye A, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(4): 314–322.
12. Moore N, Berdai D, Begaud B. Are generic drugs really inferior medicines? *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(3): 302–304.
13. Gagne JJ, Kesselheim AS, Choudhry NK, Polinski JM, Hutchins D, Matlin OS, et al. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications. *Epilepsy Behav.* 2015; 52(Pt A): 14–18.
14. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia.* 2015; 56(9): 1415–1424.
15. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(4): 386–393.