

Originální lék versus generikum

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

II. interní klinika FN Plzeň

Med. praxi 2012; 9(10): 412–414

Co to jsou generika?

Problematika generik je v posledních letech často probírána nejen na odborné úrovni, ale nyní i v masových sdělovacích prostředcích. Nejčastěji jsou zmiňována jako určité řešení ekonomické situace zdravotnictví, a to nejen toho našeho, ale poněkud překvapivě i v řadě daleko rozvinutějších zemí. Generika se poprvé objevila asi v 70. letech minulého století, původně jako důsledek snahy Světové zdravotnické organizace zpřístupnit základní lékové skupiny zejména chudým rozvojovým zemím. Nicméně díky otevřenosti trhu a ekonomickým důvodům generika rychle pronikla i na farmaceutické trhy rozvinutých či rozvíjejících se zemí.

Generika jsou v podstatě léčiva, která jsou po vypršení patentové ochrany vyráběna jako kopie jiným výrobcem, než je držitel původního patentu. Naopak léčivo, které je uvedeno na trh jako první svého druhu (obvykle výrobcem, který ho vyvinul), je nazýváno inovativní (či originální). V zásadě existuje pro jednu léčivou látku vždy pouze jeden originální (inovativní) preparát a naopak řada (někdy i desítky) generických alternativ.

Název generikum je odvozen z pojmu *generický název*, což je jednotné (mezinárodně dorozumění umožňující) označení léčivé látky povinně uvedené na každém balení libovolného léku či v jeho příbalové informaci, a to **malými písmeny**. Léky jsou však svými uživateli obvykle známější pod tzv. označení *speciality*, což je obchodní název zvolený svým výrobcem a uvedený **velkými písmeny**. V praxi tedy nastává situace, že se táž léčivá látka (charakterizovaná svým generickým názvem) prodává pod řadou obchodních názvů (*specialit*) zvolených svými různými výrobci (a někdy dokonce i jeden výrobce používá v různých zemích rozdílné obchodní názvy pro identickou léčivou látku). Pokud tedy dochází k jakékoli změně ve Vaší léčbě (nebo např. pokud Vám léky předepisuje více lékařů), první věc, kterou je si třeba ověřit, zdali neužíváte omylem dva totožné léky (tj. mohou se sice lišit obchodním názvem, ale název generický budou mít identický). Na tomto místě též nutno zmínit, že z označení léku nijak

nevyplývá, zda se jedná o originál či generikum, nicméně tato informace by měla být známa předepisujícímu lékaři či lékárníkovi (a je vhodné jim tuto otázku položit).

Jakkoliv jsou inovativní a generická léčiva nejčastěji prezentována a vnímána jako dvě totožné alternativy, je mezi nimi řada poměrně významných rozdílů. Hned první rozdíl vyplývá z faktu, že generikum se objevuje vždy až s odstupem několika let poté, co byl na trh uveden preparát inovativní, neboť u toho musí nejprve skončit patentová ochrana. Každopádně tedy nepředstavuje nejmodernější léčbu v dané chvíli a noví zástupci téže lékové skupiny mohou mít (i když nikoliv nutně) příznivější vlastnosti z hlediska účinnosti či bezpečnosti. Pokud je tedy generický produkt prezentován jako „nový“ či „přelomový“ lék v situaci, kdy na trhu již několik let existuje původní originál nebo když je tu dalších 10 generických alternativ téhož preparátu, je to spíše pouze marketingový tah (a v extrémním případě až klamavá reklama). Je také celkem logické, že když budeme mít k dispozici pouze generické alternativy (a z mediálních vyhlášení tvůrců naší zdravotnické politiky toto občas vyznívá), celková úroveň našeho zdravotnictví se bude o několik let opožďovat za rozvinutým světem, neboť s příchodem nového léčiva budeme muset vždy nejprve čekat na vypršení jeho patentové ochrany.

Jak se od sebe liší vývoj generika a inovativního preparátu?

Základní rozdíl mezi originálem a generikem je v jejich vývoji. Vývoj a výroba léků je bezpochyby jedna z nesložitéjších lidských činností vůbec. Na světě existuje pouze několik málo zemí, které mají dostatečnou výzkumnou základnu, rozvinutý průmysl a v neposlední řadě i finanční zázemí, aby byly schopny vyvinout inovativní lék. O něco více než polovina všech nových léčiv je vyvinuta v USA, o druhou polovinu se dělí hlavně Německo, Francie a Japonsko. Celkové roční náklady na výzkum nových léčiv se např. jenom v USA pohybují mezi 40 a 50 miliardami dolarů (a stále poměrně strmě rostou). Prvním krokem vývoje nového léčiva je identifikace molekuly s předpokládaným léčivým účinkem,

což je možno pouze na základě velmi podrobné znalosti mechanismu vzniku příslušné choroby (vývoj léčiva zde tedy navazuje na léta či desetiletí tzv. základního výzkumu). Vlastní výzkum začíná tzv. preklinickým stadiem, kdy se pomocí laboratorních zvířat či izolovaných tkáňových kultur nebo orgánů musí jednak vyloučit potenciální toxicita (jedovatost či škodlivost pro člověka) a dále prokázat, že látka má předpokládaný léčivý účinek (a to v tomto pořadí důležitosti). Následuje tzv. klinické zkoušení nového léčiva, které je již realizováno na lidských dobrovolnících. Fáze I (poměrně malá a krátká studie řádově u desítek subjektů) má za úkol prokázat pouze bezpečnost podávání nového léčiva člověku a realizuje se u zdravých dobrovolníků. Fáze II klinického zkoušení je zaměřena opět takřka výhradně na bezpečnost léčiva (zejména nalezení ještě bezpečné, ale již účinné dávky), tentokrát ale již u osob s příslušnou chorobou (tentokrát již řádově stovky až tisíce pacientů. Teprve fáze III klinického výzkumu si klade za cíl prokázat, že nová zkoušená látka má předpokládaný léčivý účinek. Tato fáze je nejnáročnější jak z hlediska realizace, tak pochopitelně i času. U převážné většiny léčiv ve vnitřním lékařství je nutno prokázat přínos nejen z hlediska příslušného biologického parametru, ale i ve snížení počtu nevratných komplikací léčené choroby. Např. u léku na vysoký krevní tlak (antihypertenziva) nestačí jen prokázat, že je schopen snížit krevní tlak, ale že se ve skupině léčené novým preparátem bude vyskytovat i méně cévních mozkových příhod, infarktů myokardu či úmrtí (tj. komplikací vysokého tlaku). Podobně u nového preparátu s protisrážlivým účinkem zase nestačí pouze prokázat změny srážlivosti krve, ale např. i menší výskyt hluboké žilní trombózy či plicní embolizace. Je celkem nasnadě, že počty pacientů-dobrovolníků s cílovou chorobou, kteří jsou novou látkou léčeni, jsou tisícové až desetitisícové a že realizované studie trvají obvykle několik let a podobnou studii je nutno realizovat pro každou indikaci (léčebné použití) zvlášť. Toto navíc představuje pouze největší a nejnáročnější studii, celkový počet jednotlivých dílčích studií potřebných k registraci se pohybuje mezi 70–100; samotná registrační dokumentace obvykle

zahrnuje více než 400 svazků (či cca 1 800 000 stránek!). Celkově trvá vývoj nového preparátu od syntézy účinné molekuly léku po jeho registraci 12–15 let. Náklady jsou pochopitelně také enormní a nestále díky rostoucím požadavkům na bezpečnost a účinnost nových léčiv strmě rostou. Je třeba si též uvědomit, že naprostá většina testovaných látek se lékem nikdy nestane. Zhruba z 10 000 nadějných látek (tj. těch, u kterých se na základě základního výzkumu předpokládá, že by mohly mít léčivý účinek) jich pouze 10 vstupuje do klinického zkoušení (ostatní se ukáží jako potenciálně nebezpečné, nebo nejsou léčebně účinné) a z těchto 10 je nakonec pouze 1 registrován jako lék a může být předepisován a prodáván. Právě tento jeden registrovaný lék pak musí uhradit veškeré náklady, které během jeho vývoje vznikly, a to včetně celého vývoje (9999) neúspěšných látek, z nichž se léky stát nemohly (ovšem tento proces nelze nijak obejít). Průměrné náklady na vývoj jednoho zaregistrovaného preparátu již před několika lety přesáhly 1 miliardu dolarů a tyto náklady nesou kompletně farmaceutické firmy, které inovativní preparáty vyrábějí. Z výše popsaných důvodů také na celém světě není ročně registrováno více než 40–60 nových léků. Na druhé straně vývoj nových léků (a medicínských postupů vůbec) není samoučelná záležitost (zaměřená pouze na tvorbu zisku), ale je naopak jedním ze základních činitelů masivního prodloužení očekávatelné délky lidského života v posledních desetiletích. Jednoduchá není ani registrační procedura, kdy léková autorita (obvykle americký úřad FDA či evropská agentura EMEA) velmi podrobně posuzuje a oponuje předloženou dokumentaci a následně vydává stanovisko k registraci nového léku (celá procedura obvykle trvá 2–3 roky). Podobně přinejmenším zdoluhavá je i registrace a uvedení nového léčiva na trh na národní úrovni. Přestože vlastní registrace jsou v podstatě přenositelné na evropské úrovni, nutno stanovit cenu nového léčiva, úhradu zdravotní pojišťovnou a celá operace zase trvá přinejmenším rok, resp. spíše déle.

Pokud vezmeme v potaz výše popsaný proces vývoje inovativního (originálního) preparátu, je uvedení generika na trh až překvapivě jednoduché. Především je si třeba uvědomit, že veškerou skutečně výzkumnou práci odvedl již výrobce originálního preparátu a producent generika toto získává zdarma a z otevřených zdrojů. Léčivá látka byla identifikována, má své spektrum uživatelů a obvykle jsou již z velké části známy její indikace a rizika. Pravidla pro registraci generik pocházejí ze 70. let minulého

století a od té doby nebyla výrazněji modifikována. V registrační dokumentaci musí producent generika předložit tzv. Certifikát o původu substance (léčivé látky „ukryté“ uvnitř např. tablety či kapsle) a o tzv. Správné manuální praxi (prohlášení, že technologický postup splňuje všechny náležitosti pro výrobu lidského léčiva). Z povinných studií musí předložit studii, prokazující vlastnosti lékové formy (tj. tablety, kapsle...) z hlediska schopnosti uvolnit účinnou léčivou látku (tzv. dissoluční test) – v podstatě se jedná o průkaz, že se tableta bude v žaludku rozpadat a rozpouštět, jak rychle toto bude činit (např. u tzv. retardovaných tablet je zájem aby tento proces probíhal spíše pozvolna) a tato studie se realizuje tzv. „ve skle“ (tj. pouze v laboratorních podmínkách, nikoliv u člověka). Druhou, tentokrát již klinickou (tj. u lidských dobrovolníků) studii představuje průkaz tzv. bioekvivalence. Jedná se v podstatě o průkaz, že hladiny léčiva v krvi dosažené po podání příslušného léčiva budou u generika a jeho originálního vzoru identické. Bioekvivalenční studie se realizuje na poměrně malém počtu zdravých dobrovolníků (18–24 osob) a nejobvykleji po podání pouze jedné jednotlivé dávky (tj. např. 1 tbl.) testovaného (generikum) a referenčního léčiva (původní originální přípravek). Pravidla pro registraci generika jsou nastavena tak, že je přípustný poměr tzv. farmakokinetických vlastností léčiva (parametry pohybu léčiva v organismu, tj. zejména maximální dosažená hladina léčiva k krvi, křivka profilu těchto koncentrací v čase atd.) mezi originálem a generikem se pohyboval v rozmezí 0,8–1,2 (pokud by byly tyto dva léky zcela totožné, činil by tento poměr 1). Dva generické přípravky téhož léku, považované za vzájemně tzv. bioekvivalentní, se tak proto mohou tedy lišit až o 40 % (bude ještě dále zmíněno), se prodávají pod hlavičkou evropské firmy. V žádné fázi registrace generika není testována jeho vlastní účinnost z hlediska léčby choroby, na kterou je určeno (tento údaj je pouze odvozen a předpokládán). Tento jednoduchý proces potřebný k registraci generika je třeba chápat zejména v kontextu náročnosti vývoje originálního preparátu (popsáno o odstavci výše). Celkem logicky i náklady na uvedení generika na trh se pohybují o několik řádů níže, než je tomu v případě inovativního preparátu (cca desítky milionů korun) a stejně tak i registrační procedura je (už jenom proto, že předkládána dokumentace je v podstatě velmi skromná) výrazně zkrácená (cca 3 měsíce).

Jsou generika opravdu o tolik levnější?

Základní těžiště problému generik je pochopitelně ekonomické. Jak již bylo výše popsáno, generické firmy jsou schopny uvést na trh totožný lék za nesrovnatelně nižší cenu a tudíž i cena prodáváného produktu může být pak výrazně nižší (na druhé straně tento cenový rozdíl ani zdaleka neodráží skutečně náklady potřebné pro jeho uvedení na trh). Představují tedy poměrně mocný nástroj pro zdravotní pojišťovny a tvůrce zdravotní politiky, jak omezit náklady zdravotnictví. Je obvyklé, že s příchodem prvního generika na trh úhrada léčivé látky (lhostejno, zda v podobně originálního či generického preparátu) klesá prakticky automaticky o 25 % (a další poklesy následují pravidelně). Současně s tím pochopitelně klesá i úhrada originálu a pokud chce jeho výrobce dále svůj produkt prodávat, musí jeho cenu snížit, neboť v opačném případě se jeho preparát stává neúměrně drahým, přestává se předepisovat a záhy celkem přirozeně zmizí i z lékáren (přestože jeho registrace nijak nezaniká). Praktickým důsledkem pro uživatele je, že v řadě případů získává originál s prověřenými vlastnostmi prakticky za cenu jeho generické kopie a rovněž zdravotní pojišťovna vynakládá finálně stejné prostředky na originál i jeho generické kopie. Důsledkem nižší ceny příslušné lékové skupiny obvykle je, že naopak začne stoupat množství předepsaných balení (neboť pravidla začnou být méně striktní), čímž se paradoxně náklady vracejí zpátky ke své původní hodnotě. Celkově tedy hlavní význam generik tkví spíše v tom, že stlačují cenu celé lékové skupiny a tím umožňují léčit větší množství pacientů, než že by představovala nějakou výraznější finanční úsporu.

Mají generika nějaká potenciální rizika?

Generika vykazují také některé problémy či potenciální rizika. Prvním problémem je relativní neprůhlednost jejich původu. Je běžnou praxí, že účinná substance léku se vyrábí v jiné zemi, než je vlastní výroba či adresa generického producenta. V praxi např. dochází k tomu, že účinná substance je vyrobená v Číně a teprve pak se doveze do evropské země, kde se z ní vyprodukuje finální léčivo (tj. tato účinná substance léku se zde vloží např. do tablety). Na rozdíl od jiných typů výrobků (kde je uvedeno Made in...), tento údaj na balení léčiva schází, a to se pak prodává pod adresou např. evropské firmy (ta nejdůležitější část léku ale evropského původu není). Problémem je také množství

generických alternativ, kdy je vyráběno podle jednoho originálu až desítky generických kopií a už jenom z důvodu jejich počtu praktické zkušenosti lékařů i pacientů s nimi jsou pochopitelně omezené. Rovněž registrační dokumentace je mezinárodně přenosná a i samotná registrace v rámci EU automaticky uznávána jednotlivými zeměmi (kvalita prodáváného produktu je tedy závislá na kvalitě registrační dokumentace třeba vzniklé kdekoli ve světě a registrační procedury v jiné zemi EU). Určitým problémem mohou potenciálně být i vlastnosti lékové formy, kde ani pomocné látky, které jsou součástí např. tablety, nejsou z hlediska účinku léku lhostejné (občas bývají pozorovány např. alergie či nesnášenlivost při změně jednoho preparátu za jeho ekvivalent). V generických preparátech některých (spíše obskurnějších) výrobců je také občas nacházeno více nečistot, než je povoleno, kolísá konformita výrobku (tj. různé šarže téhož léku téhož výrobce se mohou vzájemně lišit), mají spornou stabilitu (množství účinné látky může během skladování klesat) a celkově vlastnosti léku jsou při srovnání s originálem přinejmenším sporné (což ovšem rozhodně neznamená, že toto je problém všech generiků).

Podle čeho se řídit při výběru generika a kdy preferovat spíše originál

Naprosto nejdůležitějším momentem pro náhradu originálního preparátu jeho generickou kopií je jednak zkušenost předepisujícího lékaře, renomovanost producenta a také pacientova vlastní preference. Nízká (nebo zdánlivě nízká) cena preparátu by ale neměla být hlavním či dokonce jediným kritériem. Existuje řada renomovaných farmaceutických firem, produkujících řadu let generické preparáty a někteří si i vyrábějí účinnou substanci sami (a tím si dohlížejí i na celý proces výroby). V řadě případů

existují generičtí producenti jako dceřiné firmy velkých farmaceutických koncernů (producentů inovativních preparátů) či generikum dokonce představuje jen v podstatě „přebalený“ originální preparát (tzv. autogenerikum). V těchto případech lze s vysokou mírou jistoty předpokládat, že generikum bude mít náležité vlastnosti. Naopak u výrobků doposud neznámých producentů, nejasné provenience je třeba zachovávat zdravou opatrnost (a zejména v tomto místě je zkušenost předepisujícího lékaře nezastupitelná). Zcela vyhnout se je třeba „lékům“ prodávaným mimo systém lékáren (tato praxe je navíc nelegální), např. po internetu (často nabízeny jsou takto např. léky na hubnutí, psychofarmaka, preparáty na erektilní dysfunkci apod.), kde riziko problému (a i vysloveného podvodu) stoupá excesivně.

Rovněž existují situace, kdy jsou generika spíše nedoporučována. Státní ústav pro kontrolu léčiv (viz bulletin Farmakoterapeutické informace SUKL 2/2008) doporučuje náležitou opatrnost především pro látky s tzv. úzkým terapeutickým oknem (kdy rozdíl mezi pod – a předávkováním je poměrně malý). Mezi ně patří především léky proti epilepsii, ale také látky ovlivňující srdeční rytmus (antiarytmika), krevní srážlivost (antikoagulanty), antikoncepce s nízkým obsahem estrogenů a další. Dále je dbát opatrnosti u preparátů s tzv. topickým podáváním, tj. cestou vstřebávání kůží či sliznicemi (např. vdechované léky na astma) a dále pak léků s tzv. řízeným uvolňováním (např. s koncovkami SR, CR, SRO, RETARD, XL, ZOK apod.). V neposlední řadě problém může potenciálně nastat i v souvislosti s aktuálním zdravotním stavem pacienta, tj. u pacientů s těžkou systémovou infekcí (sepsí) či v jinak těžkém stavu, dále u starších osob, diabetiků, alergiků, pacientů po transplantaci apod.

Potenciálně rizikové jsou také časté změny byt' ekvivalentních preparátů (zejména jednoho

generika za druhé). Jednak tím stoupá riziko, že pacient bude omylem užívat dva totožné nebo podobné preparáty, jednak (jak již bylo popsáno) účinek může být při takovéto záměně variabilní až o 40 %. Můžete se také zbytečně vystavovat riziku lékové alergie či nesnášenlivosti, přestože dříve užívaný bioekvivalentní preparát tyto problémy způsobovat vůbec nemusel. Minimalizovat by se měli automatické záměny léků v lékárně (což je nyní bohužel poměrně častou praxí), kdy se předepisující lékař vůbec nedoví, co vlastně ve skutečnosti užíváte (a to, co finálně v lékárně obdržíte by nemělo spíše jen odrážet stav skladových zásob lékárny či její obchodní vztahy s distributorem či výrobcem). Změna léčby (generikum za originál či generikum za jiné generikum) by také měla být v první řadě ekonomicky racionální, tj. pokud je originál za stejnou cenu jako kopie nemá pravděpodobně smysl ho opouštět a podobně tak není ideální přecházet z jednoho generika na druhé jenom kvůli zanedbatelnému rozdílu v ceně. Pokud se cena doposud užívaného preparátu radikálně liší od vašich dosavadních zkušeností, není od věci si nejdříve ověřit, zda-li je toto skutečně důsledkem snížením jeho úhrady (event. se poptat i v jiné lékárně). Souhrnně lze konstatovat, že v případě náležitě nastavené (z hlediska složení a dávkování) léčby je z hlediska předvídatelnosti účinku a bezpečnosti užívání vždy výhodnější pokračovat v dosavadní léčbě, než s ní jakýmkoliv způsobem a bez reálného důvodu manipulovat.

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

II. interní klinika FN Plzeň

Dr. Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory

mayero@fnplzen.cz
