

Nebudou-li originály, budou ani generika, neboli originály a jejich přidané hodnoty

PharmDr. Radim Petráš

**Výkonný ředitel
 Asociace inovativního
 farmaceutického průmyslu
 (AIFP)**

Originální léky můžeme považovat za jedinou možnou základnu pro příští generické léky a tato rovnováha musí být ve prospěch pacienta zachována.

Tyto dva póly, které existují na farmaceutickém trhu, by měly umět spolupracovat.

Inovativní léky

Inovativní léky (originální léky) přinášejí pacientům nejmodernější možnosti léčby, a někdy i jedinou naději na uzdravení (Gaucherova nebo Fabryho choroba). V současné době dokážeme léčit jen necelou čtvrtinu známých nemocí. Díky originálním lékům se v posledních 50 letech řada nemocí stala léčitelnými nebo lépe snesitelnými. Od roku 1960 došlo díky pokroku v oblasti zdravotnických technologií a zavádění nových léků ke snížení úmrtnosti o 50%.

Originály obsahují buď zcela novou účinnou látku, nebo novou kombinaci účinných látek. Inovativní mohou být také látky přidávané k již dříve objevené účinné látce, které zvyšují účinnost a bezpečnost léku. Inovace může spočívat rovněž v nové lékové formě, jež usnadní užívání a vstřebávání léku a snižuje nežádoucí účinky.

Samotné slovo „inovace“ má svůj původ v latinském slově „novus“ (nový) a od něj odvozeném slovese „innovare“, což znamená obnovovat nebo vytvářet nové. Slovo poprvé použil ekonom Josef Alois Schumpeter v roce 1939 ve svém díle „Hospodářské cykly“.

Generické léky

Generické léky (generické lékové ekvivalenty) jsou ekvivalenty inovativních léků, jež mohou přijít na trh po vypršení jejich patentové ochrany, která trvá většinou 20 let. Generické léky se na trhu objevují buď jako značkové, s vlastní ochrannou známkou, nebo neznačkové, používající zjednodušený název příslušné účinné látky. Tato léčiva nemusí projít dlouhým procesem výzkumu a vývoje jako originál.

Výzkum a vývoj originálu

Tento proces je v současné době velmi dlouhý, nákladný a rizikový. Vysoká míra neúspěchu, rozsáhlejší klinické studie, rostoucí technická náročnost produktů a neustále se zvyšující nároky na bezpečnost a účinnost nového léku představují také hlavní příčinu růstu nákladů na výzkum a vývoj. Pro srovnání: v šedesátých letech trval klinický výzkum nového léku v průměru pouze 6 let, v současné době je to 10 až 12 let. Farmaceutický průmysl se snaží přinést něco „opravdu“ inovativního. Jestliže se například v průběhu klinického hodnocení ukáže, že úroveň inovace není na očekávané výši, farmaceutická společnost často další vývoj zastaví. To s sebou

přináší finanční ztráty, ale umožní to věnovat se vývoji skutečně progresivnímu. V neposlední řadě několiknásobně stoupla i cena za vývoj nového léku. Dnes stojí tento vývoj přibližně jednu miliardu dolarů, což odpovídá asi třetině ročních výdajů na léky u nás. Abychom uvedli do praxe jeden nový lék, potřebujeme prozkoumat na deset tisíc chemických sloučenin. I z těchto „šťastných“ léků pak jen každý třetí uhradí náklady na svůj vývoj.

Uvedli jsme výše, že procesem výzkumu musí projít asi 10 000 sloučenin. Do preklinické fáze zkoušení se dostane přibližně 250 z nich. Do klinického zkoušení pak postoupí jen nepatrný počet, a jen jeden z pěti zkoušených léků získá registraci a je uveden na trh. Vývoj tohoto nového léku je tedy charakterizován fází preklinickou a klinickou s cílem prokázat účinnost léku a jeho bezpečné použití.

Klinické zkoušení nového léku

V preklinické fázi má být v experimentu prokázán předpokládaný účinek, prozkoumány základní kinetické vlastnosti a zjištěna toxicita. Klinické zkoušení probíhá ve čtyřech fázích. V první fázi má předběžná klinická studie za cíl ověřit bezpečnost použití nového léku a připustnost dalšího zkoušení. Druhá fáze probíhá na vzorku 200–300 nemocných. Zde se ověřuje bezpečnost farmakoterapie novým lékem, hledá se rozsah farmakoterapeutických dávek a vhodný způsob aplikace a definují se indikace a kontraindikace. Ve třetí fázi klinického hodnocení se kriticky hodnotí farmakoterapeutický účinek nového léku, a to na početném souboru nemocných (1 000 – 5 000) získaných z více center (na základě multicentrické studie), aby bylo možné provést statistické hodnocení výsledků. Čtvrtá fáze klinického hodnocení probíhá v okamžiku, kdy bylo léčivo již schváleno, a v této fázi je možné ověřit jeho terapeutickou účinnost.

Podobnost generika s originálem

Při vývoji a registraci generických ekvivalentů se nejčastěji využívá principu zásadní podobnosti (essential similarity) s originálním lékem. Tato podobnost je založena na třech předpokladech: kvalitativní a kvantitativní shodě v účinné substanci, stejné lékové formě a bioekvivalenci s originální molekulou. Shoda v účinné substanci znamená, že

v generiku musí být účinná substance identické chemické struktury, identických fyzikálně-chemických parametrů a v čistotě definované mezinárodními směnicemi. Shoda v lékové formě znamená shodu nejen ve způsobu podávání, ale zejména v parametrech ovlivňujících biologickou dostupnost přípravku, jako je například disoluční profil, rozpadavost, acidorezistence, řízené uvolňování účinné látky atd. Dle uznávaných pravidel se nahrazuje průkaz terapeutické ekvivalence průkazem již zmíněné bioekvivalence s přípravkem již registrovaným a lze říci, že právě bioekvivalence je považována za hlavní kritérium ve schvalovacím řízení.

Prokázání bioekvivalence

Schvalující úřady předpokládají a akceptují, že podobný průběh plazmatických koncentrací léčiva vede u téhož subjektu k podobným koncentracím v místě účinku léku, tedy ve tkáni, a tím k celkově podobnému účinku. Za průkaz bioekvivalence je považováno porovnání shody biologické dostupnosti léku. Zdravým dospělým dobrovolníkům se ve zkřížené studii podává jedna dávka (dle WHO 18–24 jedincům) a hodnotí se množství a rychlost vstřebávání, které se musí pohybovat v intervalu 80–125% parametrů originálního léku. Generika nemusí prokazovat terapeutickou účinnost, registrační údaje tedy prokazují ekvivalenci s originálním léčivem, ale vzhledem k tomu, že tato míra shody je demonstrována pouze na zdravé populaci a je přitom možné, že bude tento léčivý přípravek vyroben jinou technologií a s jinými pomocnými látkami, nemusí tedy jít o látky naprosto shodné, ale pouze obdobné. Platí to především o léčivech s úzkou terapeutickou šíří (ciklosporin, většina antiepileptik).

Pokud se bude moci celý farmaceutický průmysl – tedy inovativní i generický – opírat o správně nastavenou lékovou politiku a edukovaného pacienta, lékaře i lékárníka, který si bude vědom významu inovace pro zkvalitňování farmakoterapie, na trhu se objeví nové účinnější a bezpečnější léky prodlužující život ve stále lepší kvalitě a zároveň generika, která tak budou moci vzniknout na základě těchto originálů. Pro zajímavost dodáváme, že v minulém roce byly ze 16 nově registrovaných léků uvedených na český trh čtyři originály.