

Stanovisko SKAP ČLS JEP: Generické léčivé přípravky a riziko bakteriální rezistence (2023)

MUDr. Jan Strojil, Ph.D. a kolektiv autorů SKAP ČLS JEP

SKAP ČLS J.E.P. nepovažuje preferenci originálních léčivých přípravků z důvodů obav o vznik bakteriální rezistence za opodstatněnou.

Komentář a zdůvodnění:

Generické léčivé přípravky musejí splňovat požadavky na bioekvivalenci stanovené Evropskou lékovou agenturou a SÚKL, což v praxi znamená, že vedle chemické identity musí prokázat, že 90% intervaly spolehlivosti vybraných farmakokinetických parametrů (AUC_{24} a C_{max}) spadají do rozmezí 80 – 125 % referenčního produktu.¹ V případě, že se jedná o parenterální intravenózní přípravek, může být dostačující chemická identita, naopak v případě léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním je počet hodnocených parametrů větší.²

Rozptyl přijatelných hodnot ve srovnání s referenčním produktem vede některé kolegy k obavám, zda generické léčivé přípravky mohou představovat riziko v kontextu vzniku bakteriální rezistence či selhání léčby. Tyto obavy považujeme za neopodstatněné a odborné literatuře pro ně neexistují dostatečné důkazy.

Argument dostupnosti

Některé publikace uvádějí, že předpis generických léčivých přípravků s obsahem antimikrobních látek zvyšuje jejich dostupnost a snižuje jejich cenu, může tak vést k vyšší spotřebě, která se negativně projeví na rezistenci.^{3,4} Německá studie například dokumentuje, že po uvedení generického ciprofloxacinu vzrostla jeho spotřeba a s ní i bakteriální rezistence.⁵ Další práce varují před tím, že dostupnost a příznivá cena jsou „pozvánkou k iracionálnímu předpisu“.⁶

Přestože nelze než souhlasit, že nadměrný předpis antimikrobních přípravků se negativně podílí na vývoji rezistence, vidíme cestu ke zlepšení především v edukaci odborné a laické veřejnosti spíše než ve tvorbě finančních překážek, které by naopak mohly vést k volbě neoptimální terapie motivované především cenou.

Studie srovnávající originály a generika

Velká část publikovaných studií zabývajících se srovnáním originálních a generických antibiotik pochází od skupiny Andrese F. Zuluaga a Omara Vesga z Universidad de Antioquia z Kolumbie.^{7–16} Metodicky se jedná především o *in vitro* analytické a mikrobiologické studie^{7–9,13} či *in vivo* studie na zvířatech^{10,12,14}. Velká většina těchto studií hodnotí generické přípravky vyráběné v Kolumbii, např. Rodrigues et al¹⁴ hodnotí 11 (sic!) generických přípravků oxacilinu vyráběných přímo v Medellínu, i když některé studie hodnotí i generika vyráběná západními firmami.¹⁰ Jediná jejich studie uvádí ekvivalenci originálu a generik, a to u ciprofloxacinu.¹¹ V jedné ze studií hodnotí na myším modelu kolumbijský generický přípravek piperacilin/tazobaktamu již dříve identifikovaný jako substandardní a na základě Monte Carlo simulace PTA (probability of target attainment) odhadují o 1 miliardu USD vyšší náklady na zdravotní péči, pokud by se toto generikum používalo v USA.¹² Vedoucí autoři této skupiny v dřívějších publikacích uvádějí finanční vazby na originální firmy, v pozdějších publikacích prohlášení o střetu zájmů často chybí.

Studie z jiných pracovišť jsou pestřejší do zaměření i vyznění svých závěrů.

Několik studií hodnotilo ekvivalenci klaritromycinu, včetně jedné randomizované prospektivní studie u lidských subjektů (zadavatelem byl výrobce generické kopie)¹⁷, která neprokázala významný rozdíl v účinnosti mezi originálem a generiky. Jiná *in vitro* studie generických kopií klaritromycinu z 18 zemí neidentifikovala žádný z těch dostupných v ČR jako problematický.¹⁸

Ekvivalenci generických přípravků s obsahem meropenemu se věnuje řada studií^{16,19–25}, jak *in vitro*, tak *in vivo* či populačních. Všechny s výjimkou zmiňované kolumbijské studie¹⁶ hodnotí lokální generika a studie z Brazílie²⁵ uvádějí, že není rozdíl mezi originálem a generickou kopií. Brazílská studie uvádí, že pacienti léčení generickým meropenemem mají 18× vyšší riziko úmrtí. Studie nicméně neuvádí výrobce generického přípravku, navíc se jedná o retrospektivní hodnocení dvou po sobě jdoucích 3letých období. Z hodnocení byli vyřazeni pacienti, kteří zemřeli do 72 hodin či měli současně mykotickou infekci. Zatímco ze skupiny pacientů léčených generickým meropenemem splnilo kritéria pro zařazení 20 %, ze skupiny léčených originálem to bylo jen 10 %. Studie naplnila pouze 57 % původně plánované velikosti skupin, její závěry a relevanci pro naše podmínky je tedy z těchto důvodů potřeba brát s rezervou.

V případě imipenemu dvě dohledatelné studie (Kolumbie, Thajsko) zpochybňují ekvivalenci.^{9,26} Imipenem je z karbapanemů nejméně stabilní a může být více náchylný k degradaci. Originální přípravek imipenemu na trhu v ČR není (s výjimkou kombinace Imipenem, cilastatin a relebaktam).

Vankomycin kromě kolumbijských studií^{10,13} hodnotila práce Tattevin et al²⁷, kteří na experimentálním modelu MRSA endokarditidy hodnotili 6 různých generik vankomycinu bez detekce významného rozdílu. Stejně tak studie Diaze et al.²⁸ nedetekovala rozdíl v dosažení MIC, MBC či tlaku na vznik rezistence.

Studie srovnávající amoxicilin nepopisuje rozdíl mezi originálem a generiky při použití mikrobiologické metody.²⁹ Jiná italská farmakokinetická studie³⁰ hodnotí dvě generika po jednotlivé dávce u zdravých dobrovolníků uvádí o 8 a 5 % vyšší AUC u originálního přípravku. Z časového průběhu křivek koncentrací je ale zřejmé, že doba nad MIC by u všech přípravků byla identická. Brazílská studie de Mattose et al.³¹ srovnávala tři generika, jedno z nich bylo ekvivalentní farmakokineticky, ale selhalo v testu antimikrobní potence, další naopak selhalo v PK parametrech navzdory mikrobiologické účinnosti. Opět platí, že všechny testované přípravky měly přes drobné rozdíly v AUC a t_{max} srovnatelný čas nad MIC.

Pro ceftriaxon byla publikována simulační studie extrapolující starší data^{32,33}, hodnotí simulované dosažení PTA, nicméně klinický význam reálných rozdílů bude zřejmě zanedbatelný (rozdíl mezi dosažením 49 % $t_{>MIC}$ vs. 51 % $t_{>MIC}$ je hodnocen jako selhání/úspěch terapie, ale v klinické praxi nebude mít žádný vliv. Prodloužení infuze bude mít řádově větší dopad na udržení času na MIC.

Studie hodnotící ciprofloxacin pocházejí opět z Kolumbie¹¹, kde tentokrát dokládají ekvivalenci, případně z Libanonu³⁴, kde se některé z testovaných generických přípravků nevešly do rozmezí 98–102 % referenčního originálu (některá překračovala obsah v tabletě, jiná byla pod limitem, rozsah -6 až +8 %). S ohledem na biologickou dostupnost ciprofloxacinu, která činí 60–80 %, se zdá jako málo pravděpodobné, že by tento rozptyl obsahu účinné látky významně ovlivnil selhání léčby či rozvoj rezistence. Libanonská studie neuvádí výrobce jednotlivých generik.

Argument ekologický

Některé přehledové práce varují před ekologickými dopady výroby antibiotik v méně kontrolovaných podmínkách rozvojových zemí, kontaminací odpadních vod a následným rozvojem rezistence

bakterií.³⁵ Přestože tento argument jistě svůj merit má, nelze jej automaticky považovat za relevantní pro předpis originálních léčiv v našich podmínkách.

Argument indikační

Jedno z často citovaných review Gauzita et al.³⁶ uvádí jako argument proti předpisu generických přípravků skutečnost, že tyto „zdedí“ indikace po originálním výrobku, přestože se situace mohla změnit a některé indikace již mohou být v důsledku rezistence neaktuální. Navrhuje, aby generika musela znovu prokazovat účinnost v jednotlivých indikacích. Tento argument ovšem ignoruje skutečnost, že takováto případná ztráta účinnosti se stejně tak týká originálního výrobku, který by si tak nesl již neaktuální indikace navzdory obsahu stejné účinné látky.

Námítka, že bioekvivalenční studie se provádějí na zdravých dobrovolnících a nemusí tak odrážet reálné farmakokinetické poměry u pacientů, by byla společná celému systému hodnocení bioekvivalence a není zřejmé, na základě čeho by z něj měla být antibiotika vyňata.

Situace na českém trhu (zdroj dat AISLP, spotřeba léčiv za rok 2021)

Za rok 2021 bylo v ČR spotřebováno 51 milionů definovaných denních dávek (DDD) antibiotických léčivých přípravků. Cca 20 % této spotřeby představují látky, u kterých originální přípravek na trhu vůbec není zastoupen. U látek, kde je originál k dispozici, představuje předpis generických přípravků cca 63 % z celkové spotřeby. Tento poměr se ale otočí, pokud mezi „originály“ počítáme i generické přípravky vyráběné jinými originálními firmami. V takovém případě představují výrobky originálních firem 75 % spotřeby a jen 25 % připadá na „malé“ generické firmy (nicméně i zde se převážně jedná o zavedené firmy, jako jsou Zentiva, Krka, TEVA a podobné).

Závěrem

Publikovaná data týkající se terapeutické ekvivalence generických antibiotických léčivých přípravků neprokazují relevantní problém týkající se terapeutické účinnosti či rozvoje rezistence, který by ospravedlňoval preferenci originálních léčivých přípravků na našem trhu. Řada studií je ze zemí s velmi odlišným regulačním systémem³⁷, který nemusí být pro naše podmínky relevantní. Hodnocení publikovaných dat často komplikuje metodika (*in vitro* hodnocení) či nejasné konflikty zájmů. Struktura spotřeby v ČR navíc ukazuje jen malý prostor pro případnou změnu.

Proto se domníváme, že hlavní úsilí ke zmírnění problému rozvoje antibiotické rezistence by mělo být napřeno k edukaci odborné i laické veřejnosti a racionalizaci struktury spotřeby antibiotik s preferencí úzkospektrých antibiotik s nízkým tlakem na rozvoj rezistence. Případný vliv farmaceutické variability považujeme v našich podmínkách za zanedbatelný.

Použitá literatura

1. EMA. Investigation of bioequivalence - Scientific guideline. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed December 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline>
2. EMA. Pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms - Scientific guideline. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed December 19, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms-scientific-guideline>

3. Monnet DL, Ferech M, Fridodt-Møller N, Goossens H. The more antibacterial trade names, the more consumption of antibacterials: a European study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;41(1):114-117. doi:10.1086/430822
4. Abushaheen MA, Muzahed null, Fatani AJ, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis--Mon DM.* 2020;66(6):100971. doi:10.1016/j.disamonth.2020.100971
5. Jensen US, Muller A, Brandt CT, et al. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1286-1291. doi:10.1093/jac/dkq093
6. Toutain PL, Bousquet-Melou A. The consequences of generic marketing on antibiotic consumption and the spread of microbial resistance: the need for new antibiotics. *J Vet Pharmacol Ther.* 2013;36(5):420-424. doi:10.1111/jvp.12061
7. Zuluaga AF, Agudelo M, Cardeño JJ, Rodriguez CA, Vesga O. Determination of therapeutic equivalence of generic products of gentamicin in the neutropenic mouse thigh infection model. *PloS One.* 2010;5(5):e10744. doi:10.1371/journal.pone.0010744
8. Zuluaga AF, Agudelo M, Rodriguez CA, Vesga O. Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:1. doi:10.1186/1472-6904-9-1
9. Agudelo M, Rodriguez CA, Zuluaga AF, Vesga O. Nontherapeutic equivalence of a generic product of imipenem-cilastatin is caused more by chemical instability of the active pharmaceutical ingredient (imipenem) than by its substandard amount of cilastatin. *PloS One.* 2019;14(2):e0211096. doi:10.1371/journal.pone.0211096
10. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):243-247. doi:10.1128/AAC.05129-11
11. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Impact on resistance of the use of therapeutically equivalent generics: the case of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):53-58. doi:10.1128/AAC.03633-14
12. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2):189-197. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.10.011
13. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3271-3279. doi:10.1128/AAC.01044-09
14. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infect Dis.* 2010;10:153. doi:10.1186/1471-2334-10-153
15. Agudelo M, Vesga O. Therapeutic equivalence requires pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic identities: true bioequivalence of a generic product of intravenous metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2659-2665. doi:10.1128/AAC.06012-11

16. Agudelo M, Rodriguez CA, Pelaez CA, Vesga O. Even apparently insignificant chemical deviations among bioequivalent generic antibiotics can lead to therapeutic nonequivalence: the case of meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):1005-1018. doi:10.1128/AAC.00350-13
17. Snyman JR, Schoeman HS, Grobusch MP, et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, randomized, comparative, investigator-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(4):265-274. doi:10.2165/00044011-200929040-00005
18. Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. *Clin Drug Investig*. 2005;25(2):135-152. doi:10.2165/00044011-200525020-00006
19. Tansuphasawadikul S, Simaraj S, Chantarothorn S, et al. Therapeutic effectiveness of a generic versus original meropenem in serious infections. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2011;94(2):172-178.
20. Angkasekwinai N, Werarak P, Chaiyasoot K, Thamlikitkul V. Monitoring of effectiveness and safety of generic formulation of meropenem for treatment of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2011;94 Suppl 1:S217-224.
21. Punpanich W, Srisarang S, Prachantasen U. Therapeutic effectiveness of the generic preparation of meropenem (Mapenem) in the treatment of moderate to severe infection in children. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2012;95(7):895-902.
22. Leelarasamee A, Rongrungruang Y, Trakulsomboon S, Pongpech P, Thanawattanawanich P, Jithavech P. Bioequivalence, antibacterial activity and therapeutic outcome of a generic meropenem (Mapenem). *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2008;91(7):980-988.
23. Thamlikitkul V, Tiengrim S, Chalerm-sri C, Chinsawangwatanakul P, Suddhichupaiboon S. Microbiological equivalence of serum bacteriostatic and bactericidal activities of the sera from healthy volunteers receiving original meropenem (Meronem) and generic meropenem (Mero). *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2010;93 Suppl 1:S110-116.
24. Garnica-Velandia S, Aristizábal-Ruiz LA, Alvarez-Moreno CA. Real-World Use of Generic Meropenem: Results of an Observational Study. *Antibiot Basel Switz*. 2021;10(1):62. doi:10.3390/antibiotics10010062
25. Ordóñez K, Feinstein MM, Reyes S, Hernández-Gómez C, Pallares C, Villegas MV. Clinical and economic impact of generic versus brand name meropenem use in an intensive care unit in Colombia. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2019;23(4):237-245. doi:10.1016/j.bjid.2019.06.010
26. Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic equivalence of generic imipenem/cilastatin for therapy of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2010;93 Suppl 1:S117-125.
27. Tattevin P, Saleh-Mghir A, Davido B, et al. Comparison of six generic vancomycin products for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1157-1162. doi:10.1128/AAC.01669-12
28. Diaz JA, Silva E, Arias MJ, Garzón M. Comparative in vitro study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products of vancomycin. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11:9. doi:10.1186/1472-6904-11-9

29. Avianto P, Mahfudz null, Suharjono null, Isnaeni null, Alderman CP. In vitro equivalence of generic and branded amoxicillin tablet by microbiological assay method. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020;30(6):/j/jbcpp.2019.30.issue-6/jbcpp-2019-0247/jbcpp-2019-0247.xml. doi:10.1515/jbcpp-2019-0247
30. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):34-42. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x
31. de Mattos LIS, Ferraris FK, Machado TSC, et al. Post-marketing surveillance of generic amoxicillin using a microbiological assay and pharmacokinetic approach in rats. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):753-756. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.09.019
32. Lambert PA, Conway BR. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother Florence Italy*. 2003;15(4):357-368. doi:10.1179/joc.2003.15.4.357
33. Schito GC, Keenan MHJ. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *J Chemother Florence Italy*. 2005;17 Suppl 2:33-40. doi:10.1179/joc.2005.17.Supplement-2.33
34. Hobeika E, Farhat J, Saab J, et al. Are antibiotics substandard in Lebanon? Quantification of active pharmaceutical ingredients between brand and generics of selected antibiotics. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):15. doi:10.1186/s40360-020-0390-y
35. Amábile-Cuevas CF. Myths and Misconceptions around Antibiotic Resistance: Time to Get Rid of Them. *Infect Chemother*. 2022;54(3):393-408. doi:10.3947/ic.2022.0060
36. Gauzit R, Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed? *Med Mal Infect*. 2012;42(4):141-148. doi:10.1016/j.medmal.2011.10.013
37. Amabile-Cuevas CF. Antibiotic usage and resistance in Mexico: an update after a decade of change. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(4):442-449. doi:10.3855/jidc.13467