

STAV HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU BUBREGA PREMA UPORABI GENERIČKIH IMUNOSUPRESIVA U TRANSPLANTACIJI BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, SANJIN RAČKI¹, MLADEN KNOTEK², LJUBICA BUBIĆ-FILIP, IVAN BUBIĆ¹, LADA ZIBAR³ i PETAR KES

Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Zagreb; Klinički bolnički centar Rijeka, ¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka; ²Klinička bolnica Merkur, ³Zavod za nefrologiju, Zagreb i ³Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za dijalizu, Osijek, Hrvatska

Uporaba generičkih imunosupresijskih lijekova može smanjiti trošak transplantacije, iako je ukupan trošak vezan uz prevođenje bolesnika s originalnog na generički pripravak predmet trajnih rasprava s obzirom na potrebu učestalog praćenja bolesnika. Hrvatsko društvo za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju osnovalo je radnu skupinu s ciljem donošenja preporuka za uporabu generičkih imunosupresiva nakon transplantacije bubrega. Imunosupresijski lijekovi pripadaju tzv. "lijekovima uske terapijske širine" s velikim varijacijama u serumskoj koncentraciji lijeka s obzirom na unos hrane i pića, druge lijekove, ali i funkciju jetre i bubrega. Nemogućnost održavanja odgovarajuće ravnoteže imunosupresije rezultira poremećajem funkcije presatka, ali ugrožava i život bolesnika. Podatci o terapijskoj ekvivalenciji različitih generičkih imunosupresiva su rijetki ili ih uopće nema. Radovi o toj temi se nedovoljno objavljuju. Postojanje velikog broja različitih generičkih oblika na tržištu nosi opasnost nekontroliranog prevođenja bolesnika s jednog na drugi oblik lijeka od strane ljekarnika ili liječnika obiteljske medicine, što može imati teške posljedice budući da generički lijekovi ne moraju biti međusobno bioekvivalentni, već se bioekvivalencija uspoređuje samo s originatorom. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega se ne protivi uporabi generičkih imunosupresiva, ali smatra da se smiju rabiti samo pod strogim nadzorom i uz indikaciju nefrologa koji se bave transplantacijskom medicinom. Potrebno je uložiti daljnje napore u edukaciju bolesnika, liječnika obiteljske medicine i ljekarnika kako bi se izbjegle neželjene pojave nekontrolirane uporabe imunosupresijskih lijekova.

Ključne riječi: generički lijek, imunosupresija, transplantacija bubrega, Hrvatska, stav društva

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju dijalizu i transplantaciju bubrega
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Republika Hrvatska tijekom posljednjeg desetljeća bilježi procvat transplantacijske medicine. U samom smo svjetskom vrhu prema broju darivatelja organa, ali i prema broju transplantacija. Transplantacija bubrega nudi bolju kvalitetu života i duže preživljenje bolesnicima, ali i značajnu uštedu društvu u cjelini s obzirom na nižu cijenu liječenja u odnosu na hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu. Potreba racionalizacije troškova u zdravstvu nameće se kao značajan čimbenik održivosti čitavog sustava. U skladu s navedenim, sve se više nameće uporaba generičkih lijekova kao jeftinije opcije liječenja.

SPECIFIČNOST IMUNOSUPRESIJSKIH LIJEKOVA

Imunosupresivna terapija ima brojne specifičnosti u odnosu na druge lijekove. Pred tom su skupinom lijekova veliki zahtjevi: sprječavanje akutnog odbacivanja presađenog organa uz najmanju moguću toksičnost i neželjene sporedne pojave liječenja. Imunosupresivi osiguravaju funkciju presađenog organa djelujući na imunološki sustav domaćina. Nisu selektivni, zbog čega se značajno povećava rizik za razvoj infekcija i zloćudnih bolesti upravo zbog potiskivanja funkcije imunološkog sustava. Suvremeni su imunosupresivi izrazito učinkoviti, ali i toksični lijekovi od kojih većina pripa-

da tzv. "lijekovima uske terapijske širine" što znači da se male promjene koncentracije lijeka povezuju sa značajnim promjenama učinkovitosti i toksičnosti. Zbog toga je potrebno pratiti njihovu koncentraciju u serumu bolesnika i dozu lijeka prilagoditi izmjerenim vrijednostima. Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Agency* - FDA), lijekovi uske terapijske širine imaju manje od 2-struke razlike između srednje smrtonosne i srednje učinkovite doze, manje od 2-struku razliku minimalne toksične i minimalne učinkovite koncentracije u krvi zbog čega njihova sigurna i učinkovita primjena lijeka zahtijeva pažljivo praćenje koncentracije lijeka i praćenje bolesnika (1).

Raspon neželjenih sporednih pojava imunosupresiva je dobro istražen u brojnim studijama koje je potrebno provesti prije registracije lijeka, ali i kasnijim studijama IV. faze kliničkih ispitivanja, te prikazima slučajeva i iskustvima iz transplantacijskih centara širom svijeta. Dobro poznavanje osobina pojedinog imunosupresiva, međudjelovanja s drugim lijekovima koji se primjenjuju u pojedinog bolesnika, kao i mogućih neželjenih sporednih pojava djelovanja lijeka, neophodno je za individualizaciju imunosupresije i za primjerenost praćenje bolesnika.

GENERIČKI LIJEKOVI

Generički lijek je kopija lijeka koja je identična izvornom lijeku sa zaštićenim imenom; identičan je u dozi, sigurnosti i načinu uporabe, mehanizmu i jačini djelovanja, kvaliteti i samoj namjeni. Za registraciju generičkog lijeka dovoljno je dokazati bioekvivalenciju s originalnim pripravkom (2). Bioekvivalencija je odsutnost značajne razlike u stopi i opsegu u kojem aktivna tvar u farmaceutskom bioekvivalentu postaje dostupna na mjestu djelovanja u tijelu kada se unese pod istim eksperimentalnim uvjetima. Ima jednak način unosa i djelovanja, istu aktivnu tvar u istoj dozi, ali može imati različit oblik, mehanizam oslobađanja, pakovanja i rok trajanja. Tipična studija bioekvivalencije uključuje 18-36 mladih, zdravih muškaraca. Određuju se maksimalna koncentracija i AUC (područje pod krivuljom) kao surogati bioekvivalencije, te bioekvivalent mora imati 90 %-tnu pouzdanost da se uklapa unutar 80-125 % originala (3). Problem u prenošenju informacija dobivenim studijama bioekvivalencije provedenim za imunosupresivne lijekove jest činjenica da se ne radi o mladim, zdravim muškarcima, već o teško bolesnim ljudima različite dobi i spola koji imaju čitav niz komorbiditeta i troše još desetak drugih lijekova osim imunosupresije. Iako nije primjereno tražiti studije bioekvivalencije na transplantiranoj populaciji bolesnika, jasno je da su potrebna dodatna istraživanja upravo na populaciji bolesnika s transplantiranim

bubregom prije sigurne šire uporabe bilo kojeg generičkog imunosupresiva (4-6). Za razliku od američke regulatorne agencije (FDA), Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* - EMA) ima stroži režim registracije lijekova uskog terapijskog indeksa. Revidirane smjernice definiraju prihvatljivi raspon AUC unutar 90,00-111,11 % (7,8).

STAV HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju se ne protivi uporabi generičkih imunosupresiva. Nefrološka struka je mišljenja da sigurna uporaba generičkih imunosupresiva zahtijeva stroga pravila:

1. Imunosupresiju može voditi samo za to obučeni specijalist internist-nefrolog ili pedijatar-nefrolog koji se dodatno obučavao za transplantacijsku medicinu.
2. Samo nefrolog može preporučiti zamjenu imunosupresivskih lijekova bez obzira radi li se o drugoj skupini lijekova ili o generičkim pripravcima istog lijeka.
3. Ne preporučuje se mijenjanje i opetovano prevođenje između različitih generičkih oblika istog lijeka budući da različiti generički oblici ne moraju biti čak niti bioekvivalentni.
4. Bolesnike treba upoznati s vrstama i djelovanjem imunosupresivskih lijekova, kao i informirati o promjeni vrste lijeka.
5. Svaka promjena oblika lijeka zahtijeva učestalo praćenje bolesnika radi određivanja koncentracije lijeka, praćenja eventualnih nuspojava i učinkovitosti terapije.
6. Uvođenje novih generičkih oblika lijeka u kliničku praksu zahtijeva poseban oprez i učestalo praćenje bolesnika, prije šire primjene na većoj skupini bolesnika.
7. Osobit je oprez potreban prilikom uporabe generičkih imunosupresiva u neposrednom poslijetransplantacijskom tijeku kada je presadak najosjetljiviji, kako na toksične učinke lijeka, tako i na posljedice eventualne manje učinkovitosti u odnosu na originalni pripravak, što se može manifestirati akutnim odbacivanjem.
8. I generički imunosupresiv treba propisivati pod zaštićenim imenom i ne dozvoliti zamjenu jednog generičkog pripravka drugim, budući da ta dva lijeka, kao što je već navedeno, uopće ne moraju biti bioekvivalentna čak niti u zdravoj populaciji.

Posebno nas zabrinjava činjenica da neki generički imunosupresivi nisu ispitani na bolesnicima s trans-

plantiranim bubregom već samo na zdravim dobrovoljcima i da nema literaturnih podataka o njihovoj učinkovitosti i neškodljivosti. Osobito zabrinjava primjena generičkih lijekova u osoba starije životne dobi kojih je u transplantacijskom programu sve više, u djece, ali i u osoba s brojnim komorbidnim stanjima koja zahtijevaju uporabu čitavog niza različitih pripravaka koji bitno utječu na metabolizam lijeka. Malo je radovala objavljenih o generičkim imunosupresivima i njihovim eventualnim neželjenim pojavama koje bi mogle biti specifične upravo za specifičan pripravak. Treba povećati svijest liječnika koji se bave ovim problemom o potrebi objavljivanja vlastitih iskustava kako bi se unaprijedilo znanje čitave stručne javnosti i na taj način poboljšala skrb za bolesnika, a kolegama olakšala nedoumice prilikom izbora lijeka.

Ne smije se zanemariti niti činjenica da generički lijekovi mogu imati posve različit izgled i boju što kod bolesnika može izazvati konfuziju i pogreške pri uzimanju propisane terapije.

Često je primjena imunosupresije u bolničkim uvjetima ograničena postupcima javne nabave, što nefrolozima onemogućava odabir imunosupresije. Bolnički bi autoriteti trebali imati više sluha za izdvajanje imunosupresije iz standardnih postupaka nabave lijekova. Osobito je opasno mijenjati imunosupresijsku terapiju u hospitaliziranih bolesnika bez obzira radi da li se o neposrednom poslijetransplantacijskom liječenju ili o naknadnim hospitalizacijama koje su uvijek povezane s povećanom osjetljivošću i bolesnika i presatka.

ZAKLJUČAK

Imunosupresijska terapija uzima se doživotno i značajan je financijski izdatak prilikom zbrinjavanja bubrežnih bolesnika. Težnja za jeftinijim lijekovima nerijetko poskupljuje liječenje. Češća potreba određivanja koncentracije lijeka, plaćanje putnih troškova, eventualne nuspojave lijeka i poremećaji funkcije presatka poskupljuju liječenje bolesnika. Ne treba zaboraviti da to u konačnici vodi najskupljem obliku nadomještanja bubrežne funkcije – dijalizi.

U zaključku, nefrolozi moraju procijeniti vrijednost pojedinog generičkog pripravka i svoje iskustvo u pisanom i usmenom obliku podijeliti s kolegama kako bi se donio zajednički zaključak o učinkovitosti i neškodljivosti pojedinog generičkog lijeka. Naš je stav u suglasju sa stavom Europskog društva za transplantaciju solidnih organa (9,10).

LITERATURA

1. Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant*. 2011; 11: 1765-6.
2. Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter L, Alloway RR. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2012; 12: 792-3; author reply 794.
3. Christians U, Klawitter J, Clavijo CF. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concepts and misconceptions. *Kidney Int Suppl* 2010; 115: S1-7.
4. van Gelder T, Asberg A, Barrou B i sur. Advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant Int* 2011; 24: 1135-41.
5. Ensor CR, Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter LM, Shullo MA. Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1111-29.
6. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation* 2011; 92: 653-7.
7. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant* 2011; 11: 1861-7.
8. Garcia-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion. *AAPS J* 2012; 14: 738-48.
9. van Gelder T, Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transpl Int* 2013; 26: 771-7.
10. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ i sur. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation* 2012; 93: 657-65.

S U M M A R Y

CONSENSUS STATEMENT OF THE CROATIAN SOCIETY FOR NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION REGARDING THE USE OF GENERIC IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, S. RAČKI¹, M. KNOTEK², LJ. BUBIĆ-FILIP, I. BUBIĆ¹, L. ZIBAR³ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension,
Dialysis and Transplantation, Zagreb, ¹Rijeka University Hospital Center, Rijeka, Merkur University Hospital,
²Department of Nephrology and Dialysis and ³Department of Nephrology, Zagreb, and
³Osijek University Hospital Center, Department of Dialysis, Osijek, Croatia*

The use of generic immunosuppressive drugs may decrease the cost of immunosuppressive medication, although total cost savings are still a matter of debate since patients need close monitoring after conversion from original to the generic formulation. A working group of the Croatian Society of Transplantation was established to develop recommendations on the use of generic immunosuppression in renal transplant recipients based on a review of the available data. Immunosuppressive drugs belong to the 'narrow therapeutic index' drugs, with huge pharmacokinetic variations secondary to the impact of food, other drugs, as well as of kidney and liver function. Failure to maintain an appropriate balance of immunosuppression seriously influences graft and patient survival. Published evidence supporting therapeutic equivalence of generic formulations is scarce or completely lacking. Different generic formulations may expose patients to uncontrolled product switching by pharmacists or general practitioners, which is very dangerous for patients, since generic preparations are not required to demonstrate bioequivalence with each other. The Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation is not against the use of generic immunosuppressive drugs, but it requires close supervision of nephrologists and respecting the strict rules of their use. More efforts should be invested in education of primary care physicians as well as of patients to be aware of differences between the original and generic, as well as between different generic formulations.

Key words: generic, immunosuppression, monitoring, position statement, Croatia