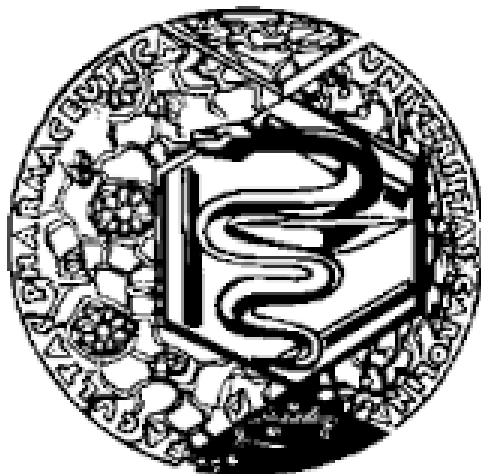


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie



**GENERICKÉ PŘÍPRAVKY A GENERICKÁ SUBSTITUCE Z POHLEDU
PACIENTA II.**

**GENERIC DRUGS AND GENERIC SUBSTITUTION FROM THE
PATIENT PERSPECTIVE II.**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

V Hradci Králové 2016

Martina Kůtková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří přispěli k vypracování této diplomové práce. Především děkuji vedoucímu diplomové práce PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. za ochotu, poskytnuté materiály, odborné rady, připomínky, trpělivost a čas, který mi během zpracování této práce věnoval. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Andree Fraňkové za umožnění provádění průzkumu na vzorku jejích pacientů.

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis.....

Obsah

1	Seznam zkratk.....	5
2	Abstrakt.....	6
	Abstract.....	7
3	Úvod a cíl práce	8
4	Teoretická část.....	9
4.1	Metodika řešerše	9
4.2	Vlastní řešerše	10
4.2.1	Vymezení základních pojmů.....	10
4.2.2	Legislativa GS, generického LP, originálního LP a GP	11
4.2.3	Bioekvivalence	15
4.2.4	Biosimilars	19
4.2.5	Úskalí a výhody GS.....	24
5	Praktická část.....	26
5.1	Metodika praktické části	26
5.2	Výsledky	28
5.2.1	Informace z průvodního dopisu	28
5.2.2	Socio-demografické údaje.....	28
5.2.3	Zdravotnické vzdělání nebo povolání respondentů	34
5.2.4	Chronická onemocnění respondentů	34
5.2.5	Povědomí pacientů o GS a generických LP	35
6	Diskuze.....	53
7	Závěr	60
8	Seznam tabulek	61
9	Seznam grafů.....	63
10	Použitá literatura.....	64

1 Seznam zkratek

ACEi	inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu
AD	Alzheimerova choroba
AH	arteriální hypertenze
Alternativní LP	alternativní léčivý přípravek
ASPI	Automatizovaný systém právních informací
AUC	area under the curve (plocha pod křivkou)
BB	betablokátor
BHP	benigní hypertrofie prostaty
BKK	blokátor kalciových kanálů
BMI	body mass index
C_{\max}	maximální koncentrace
ČR	Česká republika
ČSÚ	Český statistický úřad
Da	Dalton (atomová hmotnostní jednotka)
DM	diabetes mellitus
EMA	European Medicines Agency
EU	Evropská unie
FDA	Food and Drug Administration
Generický LP	generický léčivý přípravek
GIT	gastrointestinální trakt
GP	generická preskripce
GS	generická substitute
INN	International Nonproprietary Name
LP	léčivý přípravek
NÚ	nežádoucí účinek
Originální LP	originální léčivý přípravek
Referenční LP	referenční léčivý přípravek
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
T_{\max}	maximální čas
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

2 Abstrakt

Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta II.

Autor: Martina Kůtková

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Úvod a cíl: Generické přípravky a generická substituce jsou nedílnou součástí zdravotnického systému mnohých zemí. Cílem této diplomové práce bylo provést šetření zaměřené na postoje, názory a zkušenosti pacientů (laické veřejnosti) týkající se generických léčivých přípravků a generické substituce a získané výsledky analyzovat.

Metodika: Data byla sbírána na pracovišti praktické lékařky v Jičíně v období od února do června 2016 v nepravidelných intervalech. Osloveni byli všichni příchozí pacienti v tomto období. Sběr dat probíhal pomocí tištěného anonymního dotazníku. Dotazník byl pilotován. Společně s dotazníkem dostali pacienti i průvodní dopis, na jehož základě byli respondenti roztríděni a ve vyplňování vlastního dotazníku pokračovali pouze respondenti, na něž byl průzkum zaměřen. V dotazníku bylo celkem 36 otázek (26 uzavřených, 7 otevřených a 3 polootevřených). První část dotazníku (prvních 10 otázek) byla věnována socio-demografickým údajům respondenta. Zbytek dotazníku zjišťoval povědomí pacientů o generických přípravcích a generické substituci, dále pak respondentovy osobní zkušenosti a názory na generické přípravky a generickou substituci. Získaná data byla vyhodnocena deskriptivní statistikou.

Výsledky: Osloveno bylo 523 návštěvníků pracoviště praktické lékařky v Jičíně. S účastí v průzkumu souhlasilo 356 respondentů, z toho podmínky pro vyplnění vlastního dotazníku splnilo 258 respondentů. Dotazník vyplnilo 155 (60 %) žen a 103 (40 %) mužů, jejichž průměrný věk byl 56,6 let. Více než polovina respondentů se shodla, že záměna léčivých přípravků obvykle snižuje náklady pro pacienta a zaměněný léčivý přípravek musí být stejného složení a srovnatelně účinný a bezpečný jako předepsaný léčivý přípravek. Téměř jedna čtvrtina respondentů nesouhlasila, že pokud je zaměněný léčivý přípravek levnější, může být méně kvalitní.

Diskuze a závěr: Ačkoli je generická substituce v ČR právně ošetřena a prakticky používána již 8 let, 40 % respondentů o tomto nástroji nevědělo. Ani lékárníci při nabízení generických léčivých přípravků nebyli příliš aktivní. Jednou z možností, jak tuto situaci změnit, by bylo apelovat nejen na lékárníky a lékaře, ale i na ostatní zdravotnické pracovníky a rozšiřovat jejich prostřednictvím povědomí o GS mezi pacienty.

Klíčová slova: generické léčivé přípravky, generická substituce, názory a osobní zkušenosti pacientů, observační studie

Abstract

Generic drugs and generic substitution from the patient perspective II.

Autor: Martina Kůtková

Tutor: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague

Introduction and aim: Generic drugs and generic substitution are an integral part of the healthcare systems of many countries. The aim of this thesis was to carry out a research which was focused on attitudes, opinions and experiences of patients (general public) regarding generic drugs and generic substitution and to analyze extracted results.

Methodology: Data were collected since February to June 2016 in a workplace practitioner in Jičín. We asked all patients who came to the doctor's office during that period. Data were collected through printing anonymous questionnaire. The questionnaire was piloted. Patients got a cover letter with questionnaire together. Respondents were categorized based on the cover letter and the questionnaire was filled out by the respondents who the survey was focused on. The questionnaire included 36 questions (26 closed, 7 open and 3 half-open). The first part of the questionnaire (first 10 questions) was focused on socio-demographic characteristics of respondents. The rest of the questionnaire detected patient's knowledge of generic drugs and generic substitution, respondent's personal experiences and opinions on generic drugs and generic substitution. The data obtained were evaluated using descriptive statistics.

Results: 523 visitors of workplace practitioner in Jičín were interviewed. 356 of them agreed with a participation in the survey and 258 satisfied conditions to complete the questionnaire. The questionnaire completed 155 (60 %) women and 103 (40 %) men, their average age was 56,6. More than half of respondents agreed that drugs substitution usually reduces costs for the patient and swapped drug must have the same composition and must be equally effective and safe as the prescribed drug. Almost 1/4 of respondents didn't agree that if swapped drug is cheaper, it can be less quality.

Discussion and conclusion: Although generic substitution is in law and in practical use for 8 years in Czech republic, 40 % respondents did not know about this opportunity. Even pharmacists were not active enough in offering generic drugs. One of the possibilities how to change this situation, is to appeal to pharmacists, doctors and other healthcare workers to talk with the patients and explain them what generic substitution is.

Keywords: generic drugs, generic substitution, opinions and personal experiences of patients, observational survey

3 Úvod a cíl práce

Bezpečnost pacientů při poskytování zdravotní péče je jednou z klíčových oblastí, která je v současné době hojně diskutována odbornou i laickou veřejností. Nezbytným předpokladem je aktivní spolupráce lékařů, ošetrovatelského personálu, farmaceutů a samotných pacientů optimálně za maximální podpory managementů zdravotnických zařízení, zdravotních pojišťoven a autorit v oblasti zdravotnictví. Aktivní zapojení pacienta do péče o jeho zdraví s sebou přináší vedle možnosti, jak např. maximalizovat účinek a minimalizovat rizika užívané farmakoterapie, tak i možnost přinášet do daného zdravotního systému i nezanedbatelné finanční úspory. To se může stát větším důrazem na samoléčení, nastavením systému cen a úhrad nebo větším spolurozhodováním pacienta o své péči.

Racionální využívání nástrojů lékové politiky jako jsou generická substituce (GS), implementace generických léčivých přípravků (generických LP) a posledních letech i biosimilars s sebou přináší řadu výhod ale také mnohá úskalí, která mohou zcela převážit nad výhodami spočívajícími např. ve snížení cen léčiv a jejich větší dostupnosti pro pacienty. Nesprávně a nevhodně použitá GS může nejen narušit terapeutický plán a dosažení stanovených cílů léčby, ale také poškodit pacienta.

Publikované práce ukazují ^{1, 2}, že jednou z bariér GS a generických LP může být nedostatek znalostí a nízký stupeň informovanosti zdravotnických profesionálů – konkrétně lékárníků a praktických lékařů. V případě laické veřejnosti (pacientů) je situace pravděpodobně ještě složitější. Důvodem může být nejen složitý legislativní rámec lékové politiky, časté změny, ale i fakt, že pacienti čerpají informace ze zdrojů s velmi rozdílnou validitou. Přitom není vůbec snadné, jak srozumitelně a přitom dostatečně přesně přiblížit a interpretovat informace týkající se léčiv právě laické veřejnosti. ^{1, 2}.

O GS a generických LP navíc koluje mezi zdravotníky řada mýtů a polopravd, které mohou výrazně ovlivnit rozhodování samotných zdravotníků. U laické veřejnosti je s těmito fenomény rovněž nutné počítat. Opomenout nelze ani fakt, že postoje, názory a zkušenosti lékařů a farmaceutů se pak mohou přenášet též na jejich pacienty. Přitom v dostupné literatuře nacházíme velmi málo dokladů z České republiky, které by validním způsobem dokládaly názory a zkušenosti českých pacientů s GS a generickými LP.

Cílem práce bylo provést šetření zaměřené na postoje, názory a zkušenosti pacientů (laické veřejnosti) týkající se generických LP a GS a získané výsledky analyzovat.

4 Teoretická část

4.1 Metodika rešerše

Rešerše byla zpracována na základě českých i zahraničních zdrojů. Informace byly vyhledávány pomocí internetového vyhledávače Google. Ze zahraničních zdrojů byly použity články z bibliografické databáze PubMed, dále také články z internetových stránek zahraničních organizací, především European Medicines Agency (EMA), World Health Organisation (WHO) a Food and Drug Administration (FDA). Ze zahraničních odborných časopisů byly využity pro vypracování rešerše časopisy Scientific American, GaBI Journal. Z českých zdrojů byly použity především internetové stránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), včetně jím vydávaných článků Infolistů a Farmakoterapeutických informací. Z českých odborných časopisů byly citovány časopisy Remedia, Practicus, Alergie, Edukafarm, Interní medicína, Časopis českých lékárníků, Klinická farmakologie. Informace, týkající se legislativy, jako jsou zákony a vyhlášky byly vyhledávány pomocí počítačového Automatizovaného systému právních informací (ASPI).

Pro vyhledávání článků v bibliografické databázi PubMed byla použita klíčová slova „generic drugs“, „follow up medicals“, „generics“, „original drugs“, „generic types“, „generic“, „registration of original drugs“, „registration of generic drugs“, „economics of generic drugs“, „INN name“, „INN drugs“, „bioavailability“, „bioequivalence“, „bioequivalence studies“, „clinical studies“, „AUC“, „farmacokinetics parameters“, „biosimilars“, „biological drugs“, „farmacokinetics“, „economics of biosimilars“, „biosimilars studies“, „immunogenicity“, „studies of immunogenicity“, „biofarmaceuticals“, „biologics“, „negative of generic substitution“, „benefit and cons of generic drugs“. Tyto termíny pak byly filtrovány pomocí filtrů: publication date → 5 years a species → human.

Vyhledávání pomocí vyhledávače Google probíhalo na základě zadávaných anglických termínů zmíněných výše a dále českých termínů, jako „generické léčivé přípravky“, „originální léčivo“, „legislativa generické substituce“, „generická preskripce“, „biologické léčivé přípravky“, „biopodobná léčiva“, „směrnice EU generické substituce“, „bioekvivalence“, „biologická dostupnost“, „léčivé přípravky“, „omezení generické substituce“, „výhody generických léčiv“, „ekonomika generických léčivých přípravků“, „negativní zkušenosti s generickou substitucí“.

4.2 Vlastní řešení

4.2.1 Vymezení základních pojmů

Pod pojmem **GS** se zjednodušeně rozumí záměna originálního LP předepsaného lékařem za generický LP přímo v lékárně (bližší vymezení viz dále). **Generickým LP** rozumíme léčivý přípravek (LP), obsahující stejnou účinnou látku ve stejném kvalitativním i kvantitativním množství jako originální LP, ve stejné lékové formě, se stejnou biologickou účinností, stejnou cestou podání a stejnými indikacemi a dávkováním. **Originální**, nebo také **inovativní, referenční léčivý přípravek** (originální/referenční LP) je původně vyvinuté léčivo, které splnilo všechny požadavky pro registraci LP, a byl tedy v rámci daného státu zaregistrován. **Generická preskripce** (GP) znamená, že lékař předepíše na recept pouze účinnou látku a je pak pouze na expedujícím lékárníkovi, jaký konkrétní registrovaný LP pacientovi po dohodě vydá. Na trhu se také objevují LP, které obsahují léčivou látku stejnou jako originální LP, avšak v jiné chemické nebo lékové formě, než je v inovativním LP. Takovému LP se pak říká **alternativní léčivý přípravek** (alternativní LP). Alternativním LP rozumíme i takový LP, který má odlišnosti oproti originálnímu LP v koncentraci účinné látky, či se liší rychlostí, jakou se léčivá látka z přípravku uvolňuje.^{3, 4, 5, 6, 7.}

4.2.2 Legislativa GS, generického LP, originálního LP a GP

Generický LP obsahuje, jak již bylo zmíněno, stejnou účinnou látku ve stejném množství jako originální LP. Za stejnou účinnou látku můžeme považovat i odlišné estery, etery, izomery, komplexy nebo deriváty účinné látky v přípravku, za předpokladu, že se od originálního LP neliší v bezpečnosti a účinnosti. Podle směrnice 2001/83/EC jsou různé typy uvolňování léčivé látky (okamžité, pulzní, prodloužené, zpožděné) z LP považovány také za jednu a tutéž lékovou formu. Generický LP se od originálního LP může lišit pouze v typu a poměru použitých pomocných látek. To se může odrazit na odlišné barvě a chuti generického LP od originálního LP. Přípustná je i rozdílnost ve tvaru lékové formy, velikosti balení a době expirace. Rozdíl mezi generickým LP a originálním LP je i v technologii výroby. Před uvedením na trh je důležité, aby generický LP byl bioekvivalentní (viz bioekvivalence) k referenčnímu LP a aby uplynula patentová ochrana originálního LP, která běží již v době započetí výzkumu a vývoje LP, a to po dobu 20 let, a dále po uplynutí ochranné lhůty (někdy označována také jako exkluzivita registračních dat), která trvá od registrace LP. Podle European Medicines Agency (EMA) je tato doba 10 let. Pokud inovativní společnosti, vyrábějící originální LP, předloží nové indikace LP s příslušnými dokumenty o účinnosti a bezpečnosti, jako tomu bylo v předchozích indikacích, mohou využít prodloužení ochranné lhůty na svůj LP. Pokud žádosti o registraci generických LP od generických firem posuzuje EMA, pak je na základě těchto žádostí generický LP registrován pomocí centralizované registrace a tato registrace poté platí pro celou Evropskou unii (EU). Pro registraci generického LP musí být předloženy studie bioekvivalence, nemusí být však doloženy výsledky preklinických studií na zvířatech, toxikologických testů ani klinických studií, čímž se výrazně snižují náklady na výrobu generického LP, a tudíž je tím obvykle, až na některé výjimky, cena výsledného generického LP oproti originálnímu LP nižší. Podle zákona č. 48/1997 Sb., Zákon o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů se maximální cena generického LP vypočítá z maximální ceny referenčního LP a sníží se o 32 %. Generické LP přicházejí na trh s vlastní ochrannou známkou, mají vlastní název, který nevyplývá z názvu účinné látky. Dále pak mohou vstupovat na trh jako tzv. INN-generika, která mají v názvu triviální název účinné látky, kterou obsahují, s přídomkem názvu firmy.^{3, 5, 6, 8, 9.}

Blíže podmínky GS definuje § 11 vyhlášky č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivem v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška o správné lékařské praxi“). Zde jsou upřesněny požadavky, které musí být splněny, aby lékárník mohl vydat jiný než předepsaný LP.^{10.}

Lékárník informuje pacienta o možných alternativách jeho LP. Se souhlasem pacienta může lékárník vydat generický LP, který obsahuje stejnou účinnou látku, má stejnou cestu podání, stejnou lékovou formu je shodně účinný a bezpečný jako předepsaný LP.^{5, 10.}

Podle § 11 vyhlášky o správné lékárenské praxi má lékárník právo vydat jiný, než předepsaný LP, pokud v lékárně nemá předepsaný LP k dispozici a jeho vydání je s ohledem na zdravotní stav pacienta nezbytné. Takto vydaný LP musí obsahovat stejnou účinnou látku se stejnou cestou podání a ve stejné lékové formě, musí být shodně účinný a bezpečný v porovnání s předepsaným LP a pacient s touto záměnou musí souhlasit.¹⁰

Pokud tento LP vydaný lékárníkem obsahuje rozdílné množství léčivé látky v jednotce hmotnosti, případně objemu nebo je v jiné lékové formě, lékárník je povinen upravit dávkování expedovaného LP tak, aby odpovídalo dávkování předepsané lékařem. Jestliže se lékárník rozhodne vydat po dohodě a souhlasu pacienta jiný než předepsaný LP se stejnou účinnou látkou, je tuto záměnu povinen vyznačit na receptu včetně případných změn v úhradě a dávkování. V případě, že je na lékařském předpisu vyznačeno předepisujícím lékařem „nezaměňovat“ (viz dále), musí farmaceut vydat pouze předepsaný LP. V opačném případě je lékárník oprávněn informovat pacienta o možných alternativách předepsaného LP. To vše podle § 83 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a některých změnách souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“).⁵

I přesto, že podle zákona o léčivech má lékárník právo využít možnosti GS, existují některé případy, kdy se GS nedoporučuje. Tato doporučení, kdy nezaměňovat LP, můžeme zařadit do tří kategorií, a to podle typu léčivé látky, typu lékové formy a stavu pacienta, kterému chceme LP zaměnit. Do první kategorie patří účinné látky s nízkým terapeutickým indexem, špatnou rozpustností, nebo s nelineární kinetikou, jako jsou perorální antikoagulantia, a to především warfarin, dále antikonvulziva (např. karbamazepin, fenytoin, valproát sodný a primidon), digoxin a theofylin, dále pak léčivé látky ze skupiny diuretik, a to se zvýšenou opatrností zvláště u velmi starých pacientů. Dále sem ještě můžeme zařadit antikoncepci s nízkým obsahem estrogenu, psychofarmaka a antiarytmika. Z druhé kategorie není GS doporučována u inhalačních lékových forem z důvodu odlišnosti jednotlivých inhalačních systémů. To pak může vést ke špatnému zacházení a tudíž k nesprávnému dávkování přípravku. GS není doporučována také u přípravků s řízeným (prodlouženým, zpožděným a pulzním) uvolňováním, transdermálních náplastí a topických lékových forem, které obsahují vysoce účinnou látku. Do třetí kategorie zvýšené pozornosti u GS patří pacienti trpící epilepsií, pacienti se sepsí, pacienti po transplantaci, velmi staří pacienti, polymorbidní pacienti, diabetici, astmatici a pacienti, u kterých je známa alergie na některou z pomocných látek.^{4, 5, 6}

Lékař předepisuje LP podle § 6 vyhlášky č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška o předepisování léčivých přípravků“). Tato vyhláška umožňuje lékaři předepsat na recept LP, případně účinnou látku v něm obsaženou, trojím způsobem, a to chráněným obchodním názvem (nebo také označovaný jako „brand“, značka), mezinárodním nechráněným názvem (INN) nebo

lékopisným názvem nebo jeho synonymem nebo jeho zkratkou uvedenou v Českém lékopise. V případě GP použije lékař při předepisování léčivé látky nechráněného INN názvu nebo lékopisného názvu. V praxi je používanější způsob preskripce, kdy lékař předepíše konkrétní LP pod chráněným názvem. Pokud lékař na recept předepíše LP pomocí chráněného názvu a uvede zde symbol „NEZAMĚŇOVAT“, znamená to, že lékař trvá na vydání předepsaného LP a lékárník je povinen vydat pouze předepsaný LP.^{11, 12, 13.}

Chráněný název je vlastní obchodní název konkrétní společnosti, která LP vyrábí, a tedy žádná jiná firma ho již použít nemůže, a to ani generická. Mezinárodní nechráněný název (INN = International Nonproprietary Name) nebo také generický název je přidělován Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a přesně určuje, o jakou účinnou látku v LP se jedná, a není pod patentovou ochranou. Ukázkou za všechny může být IBUPROFEN. To je příklad mezinárodního nechráněného názvu. Lékopisným názvem ibuprofenu je kyselina (RS)-2-(4-isobutylfenyl)propionová. Farmaceutická firma Abbott Laboratories, s.r.o., která jako první uvedla na trh tuto účinnou látku, ho označila pod chráněnou obchodní značkou BRUFEN. Zentiva ibuprofen jako generický LP uvedla na trh pod chráněným obchodním názvem IBALGIN.^{12, 13, 14, 15.}

Originální, nebo také inovativní, referenční LP je původně vyvinuté léčivo, které splnilo všechny požadavky pro registraci LP, a bylo tedy v rámci daného státu zaregistrováno. Originální LP je pak 20 let pod patentovou ochranou. Během této doby je originální LP s originální účinnou látkou jediný a žádná generická firma nemůže vyrábět generický LP s touto účinnou látkou. Do této patentové ochrany se započítávají i roky, kdy byl LP ve fázi výzkumu a vývoje. Uvedení LP na trh a jeho registraci předchází mnohaletý vývoj, preklinické studie a klinické hodnocení.^{16, 17, 18.}

Preklinické testování účinných látek probíhá nejprve *in vitro* na tkáních, buňkách a izolovaných orgánech a poté *in vivo* na zvířatech. Tyto zkoušky mají za cíl prokázat, jak budou v živém organismu účinkovat, zjistit mechanismus jejich účinku a toxicitu. Poté následuje klinické hodnocení léčiva, které prochází několika fázemi.^{17, 19.}

První fáze hodnocení probíhá na zdravých dobrovolnících v případě, že podávaná účinná látka pro ně nepředstavuje významná rizika. Cílem první fáze je získat informace o toleranci organismu k hodnocenému léčivu a zjistit, v jaké dávce LP podávat s minimálním výskytem nežádoucích účinků (NÚ), ale s dostatečným terapeutickým účinkem.^{4, 7, 19.}

Ve druhé fázi je podávána látka maximálně stovkám vybraných pacientů, pro které bude léčivo indikováno. Cílem je zjistit, v jakých dávkách léčivou látku podávat, jaká je snášenlivost a zda je účinná látka dostatečně účinná z hlediska terapeutického působení na organismus.^{4, 19.}

Další, třetí fáze klinického hodnocení má za cíl prokázat, zda je léčivá látka z hlediska bezpečnosti a účinnosti při zvolené chorobě, daném způsobu podávání vyhovující a je

možné podat žádost o jeho registraci. Tato fáze probíhá na velké skupině pacientů s určitou nemocí. Pro registraci originálního LP je nutné předložit veškeré shromážděné informace z I., II. i III. fáze klinického testování.^{6, 7, 18, 19.}

Čtvrtá a zároveň poslední fáze klinického testování probíhá až po registraci a uvedení LP na trh, proto je tedy někdy také nazývána jako postregistrační sledování. Jejím cílem je zkoumat LP při velkoplošném a dlouhodobém užívání a zjišťovat nové informace o NÚ, kontraindikacích s jinými léčivy, podávání těhotným ženám, geriatrickým pacientům a dětem.^{7, 8, 18, 19.}

4.2.3 Bioekvivalence

Bioekvivalencí se rozumí shoda dvou farmaceutických přípravků (s chemicky vytvořenou účinnou látkou), originálního a generického, v biologické dostupnosti. Klíčovým ukazatelem pro hodnocení bioekvivalence je tedy biologická dostupnost účinné látky LP v organismu. Biologická dostupnost znamená, jaké množství nezměněného léčiva a s jakou rychlostí se dostane z místa podání do krve a je využito k vlastnímu působení. Vzhledem k dřívějším případům, kdy docházelo v organismu k toxicitě některých účinných látek obsažených v generickém LP, je předložení studií bioekvivalence v současné době nedílnou součástí žádosti o registraci generického LP.^{20, 21, 22, 23.}

Pro splnění požadavku totožnosti originálního LP a generického LP je zapotřebí zhodnotit dva klíčové průkazy ekvivalence, a to farmaceutické (někdy také nazývaná chemická ekvivalence)^{3, 4, 23.} a terapeutické.

„Farmaceutická ekvivalence zahrnuje kvalitativní a kvantitativní shodu v léčivé látce (léčivá látka musí mít identickou chemickou strukturu jako v originálním LP), shodu ve způsobu podání, disolučním profilu, rozpadavosti, acidorezistenci, řízenému uvolňování léčivé látky a dalších parametrech a shodu ve velikosti dávky a koncentraci léčivé látky v léčivém přípravku. Může se lišit kvalitativním nebo kvantitativním obsahem pomocných látek a může mít i odlišnou (ale obdobnou) lékovou formu (např. tablety místo potahovaných tablet).“^{4.}

Terapeutická ekvivalence sleduje, do jaké míry se rovnají referenční a generický LP v terapeutické účinnosti a NÚ. Tyto přípravky musí být podány stejnému pacientovi ve stejné dávce. Terapeutická ekvivalence se hodnotí podle toho, jakou léčivou látku generický LP obsahuje. Pokud se jedná o účinnou látku chemickou, pak se terapeutická ekvivalence rovná bioekvivalenci. V případě, že je generický LP biologického původu, tzv. „biosimilars“, hodnotí se tzv. biologická podobnost.^{4, 16, 17, 21.}

Způsob, průběh a počet studií, jakými se bude hodnotit bioekvivalence se podle EMA volí podle fyzikálně-chemických vlastností, farmakokinetických vlastností a podle složení LP. Důležité je také uvažovat o linearitě farmakokinetiky, která se může lišit při podání LP na lačno a s jídlem. Podle směrnice EU 2001/83/musí být obsaženo ve výsledné žádosti o registraci odkaz na dokumentaci referenčního LP. Žadatel o registraci je povinen zvolit si referenční LP, který použije pro bioekvivalenční studii. Volba tohoto referenčního LP by měla být založena na chemickém složení přípravku a na znalosti rozpouštění konkrétních látek v přípravku. Pokud není uvedeno jinak, nemělo by se chemické složení šarže testovaného LP lišit o více než 5 % od šarže referenčního LP. Pro výběr šarže referenčního LP se testuje více různých šarží referenčního produktu. Žadatel o registraci pak předloží dokumenty, týkající se výběru šarže referenčního LP, včetně údajů o rozpouštění a chemickém obsahu látek. Takto vybraný referenční LP pro studie bioekvivalence může být

registrovaný i neregistrovaný v dané zemi, ale musí být registrovaný v některém ze států EU.^{20, 21, 23.}

Nejčastějším způsobem hodnocení bioekvivalence jsou farmakokinetické studie. Ty se provádějí v případech, kdy léčivá látka vytváří hodnotitelné koncentrace v biologických materiálech, jako je plazma, krev, moč, apod. Farmakokinetická studie bioekvivalence je prováděna *in vivo* randomizovaných zkřížených (cross-over) studiích, při kterých se srovnává referenční a generický LP. Ta se provádí na skupině zdravých dobrovolníků, kterým se podává po nějakou dobu jak originální, tak generický LP. Výsledkem tohoto měření jsou farmakokinetické parametry, které jsou klíčové v posuzování biologické dostupnosti LP.^{20, 21, 22, 23.}

V případech, kdy nelze použít farmakokinetickou studii, je možno využít farmakodynamické studie. Takto se hodnotí topické a inhalační lékové formy. Někdy lze i využít správně vedených srovnávacích klinických testů na lidech pro posouzení bioekvivalence originálního a generického LP. Můžeme takto hodnotit například antacida, aktivní uhlí, nebo přípravky určené k použití na kůži a sliznice. Za předpokladu, že je účinná látka v generickém LP naprosto totožná v porovnání s účinnou látkou v referenčním originálním LP a zároveň je vysoce rozpustná a vysoce permeabilní, pak lze bioekvivalenci posoudit pouze metodami *in vitro*. Hodnotí se tak například stejné LP, které mají rozdílný obsah stejné účinné látky. To se provádí pomocí disoluční studie. Zkoušky disoluce určují, jaké množství léčivé látky se uvolní z lékové formy, která je ponořena v předem stanovené tekutině během stanovené doby.^{17, 18, 21, 22.}

Studie bioekvivalence se provádějí, na rozdíl od klinických studií, pouze na zdravých dobrovolnících, kterých musí být minimálně 12. Výběr subjektů hodnocení podle věku, pohlaví, hodnoty BMI, atd. probíhá na základě cílové skupiny pacientů, pro které bude výsledný generický LP určen. Předchází se tak rozdílu v biochemických pochodech, které probíhají v živém organismu, jehož biochemické pochody jsou patologicky narušeny. Dále se studie bioekvivalence od klinických studií liší v době, po kterou se dobrovolníkům podává referenční a testovaný LP. Ta je pro studie bioekvivalence výrazně kratší. Dobrovolník účastník studie je během testování pod přísným dohledem a musí dodržovat striktní režim, jakým je například předem jasně určený pohybový režim, který účastník studie musí dodržovat. Vzhledem k tomu, že potrava může významně ovlivnit biodostupnost léčivé látky z LP, je důležité provést studie závislosti potravy na uvolňování a absorpci léčivé látky z lékové formy, a to především u zcela nových LP a u lékových forem s řízeným uvolňováním. Studie vlivu potravy u generického LP není nutné provádět, pokud referenční LP je podáván na lačno, nebo pokud jídlo neovlivňuje vstřebávání účinné látky.^{16, 20, 21.}

Jedním z farmakokinetických parametrů nezbytných pro hodnocení biologické dostupnosti LP v organismu je maximální koncentrace léčiva v plazmě (C_{max}). Tento

parametr určuje, jaké nejvyšší možné koncentrace je schopno léčivo v krvi dosáhnout. S tím úzce souvisí i čas, za kterého je této hladiny léčiva v plazmě dosaženo (T_{max}). Maximální koncentrace léčiva v plazmě a čas, za který je této nejvyšší koncentrace dosaženo, je ovlivněn absorpcí léčivé látky. Absorpce léčiva do krevního oběhu je pak závislá na mnoha dalších faktorech. Způsob, jakým se léčivo aplikuje, významně ovlivní absorpci, především pak rychlost dosažení účinku léčivé látky, která je po intravenózním podání největší. Nejpomalejší dosažení účinku je po perorálním podání léčivé látky. Absorpce je ovlivněna také rozpustností léčiva v pevné formě, kdy se přímo úměrně zvyšuje absorpce se zvyšující se rozpustností, to záleží i na velikosti částic, menší částice se rozpouštějí lépe. Míra absorpce léčivé látky je také závislá na typu lékové formy, který byl při výrobě LP použit. Při perorálním podání léčiva se léčivo nejlépe absorbuje z tekutých lékových forem. Při absorpci léčiva také záleží na tom, v jaké koncentraci je léčivo podáváno. Čím větší koncentrace léčiva je, tím rychlejší je jeho absorpce až do určité koncentrace. Při příliš vysoké koncentraci se se zvyšující se viskozitou a hypertonicitou roztoku léčivé látky absorpce prodlužuje. Absorpce léčiva do krve je též ovlivněna mírou prokrvení dané oblasti. Čím více je v místě nahromaděno krve (např. při zánětu), tím lépe a rychleji se léčivá látka absorbuje. Posledním faktorem ovlivňujícím absorpci je velikost plochy, ve které je léčivo absorbováno. Rychlost absorpce je přímo úměrná velikosti absorpční plochy.^{4, 16, 20, 21, 22, 23.}

Plocha pod křivkou (AUC) je nejdůležitějším farmakokinetickým parametrem, kterým je hodnocena biologická dostupnost léčiva a tím bioekvivalence. AUC je graf závislosti koncentrace na čase a tím udává, kolik podané účinné látky se vstřebalo v určitém časovém úseku. Tato křivka má lineární průběh a její stanovení probíhá tak, že se odebírají v pravidelných intervalech vzorky krve od prvního podání LP do organismu až po jeho úplné vyloučení. Průběh křivky má lineární charakter, který značí, že koncentrace léčiva v plazmě je přímo úměrná času, během kterého léčivo v krvi setrvává. Vzniklá AUC pak má první hodnoty, které ukazují osud léčiva v krvi v době jeho podání, a končí, až když je hladina koncentrace léčivé látky v krvi na minimálních hodnotách. Z této vzniklé křivky se pak snadno zjistí biologická dostupnost konkrétní léčivé látky a LP. V praxi se rozlišuje biologická dostupnost absolutní a biologická dostupnost relativní.^{4, 21, 22.}

Absolutní biologická dostupnost udává procentuální zastoupení účinné látky, která se dostala do krevního oběhu z lékové formy, vyjma intravenózního podání, oproti injekci s léčivou látkou podané do žíly. Je možné ji vypočítat z poměru plochy pod křivkou hodnoceného LP podaného jinou cestou než intravenózní (nejčastěji perorálně, dále intramuskulárně, rektálně, subkutánně, sublinguálně, bukálně, apod.) a plochy pod křivkou stejného LP podaného intravenózně vynásobeného stem. Výsledek tohoto poměru proto vychází v procentech.^{4, 6, 20, 22, 23.}

Relativní biologická dostupnost porovnává dvě různé lékové formy (vyjma intravenózního podání léčiva) a jejich dostupnost do systémové cirkulace. Relativní biologickou

dostupnost je možné zjistit z poměru plochy pod křivkou hodnoceného léčiva a ploch pod křivkou standardu. Výsledek vychází v rozmezí od 0 do 1.^{4, 20, 23.}

Ze získaných farmakokinetických parametrů se stanoví poměr mezi originálním LP a porovnávaným LP. Ideálním poměrem pro dokonalou shodu v bioekvivalenci je 1. Této shody je však prakticky téměř nemožné dosáhnout, proto podle Food and drug Administration (FDA) jsou dva přípravky bioekvivalentní, pokud je poměr jejich farmakokinetických parametrů v rozmezí 80 – 125 %. Toto však neplatí vždy. Například u léčivých látek, majících nízký terapeutický index, se postupuje při posuzování účinnosti poněkud přísněji. U těchto léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím je pro registraci takového generického léčiva potřeba prokázat, že je přípravek účinný v rozmezí 90 - 111,11 % v porovnání s originálním LP.^{4, 20.}

Existují ovšem výjimky, kdy zkoušky bioekvivalence vyžadovány nejsou. Jedná se o LP podávané ve formě parenterálního roztoku nebo ve formě plynu. U roztoků pro parenterální podání je však podmínkou pro registraci generického LP prokázat, že daný přípravek obsahuje stejné množství pomocných látek v porovnání s originálním LP.^{4, 20, 21, 22.}

Hodnocení bioekvivalence je nejčastěji spojováno s registrací generických LP, jak již bylo výše uvedeno. Existují však případy, kdy jsou studie bioekvivalence prováděny i u originálních LP, a to pokud byl originální LP registrován a výrobce provedl změny ve formulaci LP, jako je například změna některé pomocné látky, ať už její přidání, či záměna, nebo její odebrání z výsledného LP. Dále jsou pak studie bioekvivalence vyžadovány mezi prvními a pozdějšími klinickými testy LP nebo mezi LP, které byly podrobeny klinickému testování a LP, který žádá o registraci jako originální LP.^{4, 17, 20, 21, 23.}

4.2.4 Biosimilars

Biosimilars, volně přeloženo do češtiny podobné biologické LP, jsou relativně novou skupinou léčiv užívaných v medicíně. První biotechnologické LP byly registrovány na začátku 80. let minulého století. Zcela prvním zástupcem ze skupiny biologických léčiv byl rekombinantně vyrobený inzulin v roce 1982. Tím byly položeny základy biotechnologicky vyráběných léčiv. Prvním registrovaným biosimilar byl v roce 2006 somatotropin, který tak položil základ k výrobě dalších biosimilars. Význam biologických léčiv a tedy i biosimilars za poslední roky významně stoupl a staly se velmi rychle se rozvíjející skupinou léčiv z oblasti biotechnologicky vyráběných LP.^{24, 25.}

Biologické LP a biotechnologicky vyráběné LP obsahují jednu nebo i více účinných látek, které jsou produkovány živými, usmrcenými, či geneticky modifikovanými mikro- či makroorganismy nebo jsou pomocí nich vyráběny. Většina takto vyrobených látek je poté podávána injekčně. Biologické léčivo je tedy biologickým produktem, jako jsou například sacharidy, proteiny, či nukleové kyseliny, případně kombinace těchto látek, produkováných organismy. Mohou být však také izolovány i z humánního či zvířecího zdroje, to jsou tkáně a buňky, případně produkty získané z krve a plazmy. Další skupinou jsou imunologické přípravky. V terapii pak biologická a biotechnologicky vyráběná léčiva nacházejí široké využití jako vakcíny, krevní složky, alergenů, genová terapie, hormonální terapie, rekombinantní terapeutické proteiny, somatobuněčná terapie, monoklonální protilátky a další. V současné době jsou monoklonální protilátky nejvíce se rozvíjející skupinou léčiv využívanou pro biologickou terapii. Rozdělují se do několika skupin na základě jejich původu. Monoklonální protilátky jsou chimerické, tvořené zčásti živočišným proteinem, humanizované, tvořené převážně lidským proteinem, humánní, které jsou složeny z lidského proteinu a protilátky izolované z myši.^{24, 25, 26, 27.}

Jak již z názvu biosimilars, v USA pod názvem „follow-up biologicals“, vyplývá, nejedná se přímo o totožné struktury biosimilar a originálního referenčního biologického léčiva, jako je tomu u generických LP, u kterých je chemická struktura jasně definovaná. Biosimilars mají pouze podobnou molekulovou strukturu v porovnání s originálním biologickým přípravkem. EMA definuje biosimilar jako „*biologický léčivý přípravek, který je vyvinut tak, aby byl podobný již existujícímu biologickému léčivému přípravku*“.²⁸ U biologických molekul léčiva proteinové povahy je s jistotou známa pouze primární struktura látky, která je dána sekvencí purinových a pyrimidinových bází. V případě sekundárního a terciárního uspořádání je již molekula variabilní a zaujímá různé postavení v prostoru. Dalšími faktory, které rozhodují o podobě molekuly výsledného biologického léčiva, jsou výrobní podmínky, buněčná linie, která produkuje vlastní molekulu léčiva, a posttranslační modifikace. Z tohoto důvodu se tato léčiva nazývají pouze „podobnými léčivými přípravky“. Rozdíl mezi generikem a biosimilars je i ve velikosti molekuly. Zatímco u generického LP je molekula léčiva menší, v biologickém léčivu a biosimilars je molekula účinné látky podstatně větší a dosahuje desítek až stovek tisíc Da.^{25, 26, 28, 29, 30.}

Vzhledem k výše uvedeným rozdílům mezi klasickým chemickým léčivým přípravkem a biologickým a biotechnologicky vyrobeným LP se biosimilars od generických LP liší také rozdílnými požadavky na testování kvality a účinnosti. Podle EU je však posuzování bezpečnosti a účinnosti jednotlivých biologických léčiv individuální záležitostí v závislosti na různých charakteristikách jednotlivých molekul léčiv. Biosimilars se stejně jako generické LP uvádějí na trh po vypršení patentové ochrany originálního biologického léčivého přípravku. V případě biosimilars se jedná o centralizovanou registraci, kdy je přípravek registrován EMA a registrace je tím platná pro všechny členské státy EU. Schvalování biosimilars je ale mnohem přísnější a tudíž i náročnější a to jak finančně, tak časově, oproti posuzování bioekvivalence pro registraci generických LP. Žadatel o registraci biosimilar musí předložit dokumenty všech fází klinických i neklinických studií, ve kterých byly zjištěny údaje o fyzikálně-chemických a biologických vlastnostech léčiva a musí prokázat, že je kvalita, klinická účinnost, preklinická a klinická bezpečnost a imunogenita přípravku podobná originálnímu biologickému léčivu. Výjimkou je, pokud má molekula léčiva jednodušší strukturu a pokud lze z *in vitro* testů dobře odhadnout podobnost přípravků, pak nejsou klinické studie zaměřené na účinnost vyžadovány. Pokud jsou rozlišnosti mezi referenčním LP a biosimilar velké, je nutné posuzovat léčivo jako odlišné a pro registraci použít stejné postupy, jako při registraci originálního biologického přípravku se všemi náležitostmi.^{25, 26, 27, 28, 29, 31.}

Při posuzování podobnosti dvou biologických přípravků se nejprve využívají testy *in-vitro*. Během těchto testů jsou zjištěny fyzikálně-chemické a biologické informace o molekule. Díky závěrům z těchto *in vitro* testů je možné posoudit rozsah a charakter následujících *in vivo* testů a klinického hodnocení. Účinnost a bezpečnost v rámci klinických studií je určována pomocí randomizovaných double blinded studií. Pokud chce výrobce biosimilar svůj přípravek použít na různé indikace, které jsou u konkrétní léčivé látky schváleny, měl by doložit všechny podklady, které ukazují na účinnost a bezpečnost léčiva a také na stejný mechanismus účinku u konkrétních indikací, které chce žadatel registrovat. Prakticky však mají všechny referenční LP a biosimilars stejné indikace. Po registraci biosimilars zveřejňuje EMA závěry z jednotlivých stádií testování léčiva, které vedlo k uvedení biosimilar na trh. Tyto informace obsahují výrobní procesy, jakými je léčivo získáváno, dále výsledky *in vitro* testů, výsledky klinických studií a farmakovigilanční plán.^{29, 30, 31.}

Vzhledem k požadavku na podobnost imunogenity referenčního LP a biosimilar, je potřeba provádět i testy, které tuto podobnost potvrzují. „Imunogenita je schopnost specifické látky navodit produkci protilátek lidského těla.“²⁴ Co se týče imunogenity proteinů, užívaných v terapii, existují dva mechanismy účinku navození tvorby protilátek. První, klasický mechanismus účinku, je založen na tvorbě protilátek proti působení léčiv, která jsou bakteriálního nebo rostlinného původu. Druhý, méně prozkoumaný způsob mechanismu účinku, spočívá v porušení imunitní tolerance B buněk k antigenům přirozeně se vyskytujících v těle. Faktory, které imunogenitu ovlivňují, jsou na úrovni

vlastního biologického přípravku, to je způsob výroby, či formulace přípravku, nebo na úrovni jednotlivých pacientů a jejich aktuálního zdravotního stavu.^{24, 29, 30, 31, 32, 33.}

Na prokázání podobnosti imunogenity dvou biologických léčiv však jeden test nestačí. Proto je vyžadováno doložit bioanalytický postup dílčích kroků, kterými byla imunogenita prokázána. Principem získání výsledků o tom, jakou schopnost vyvolat imunitní odpověď organismu přípravek má, je měření protilátek, které se proti danému produktu specificky vytvoří. Nejčastější strategie pro získání informací o imunogenitě je nejprve provedení tzv. "screening testu" a následně testu pro hodnocení neutralizační kapacity protilátky. Podle nařízení WHO nesmí v bioanalytické strategii hodnocení imunogenity chybět ani informace o odběrech vzorků s příslušnými odběrovými místy. Screeningové testy určují, zda jsou nebo nejsou přítomny protilátky na základě schopnosti protilátky rozpoznat příslušné antigenní determinanty přítomné v terapeutickém proteinu. Cílem těchto testů je detekovat polyklonální protilátky. Ty se u každého pacienta vytvoří specifické a liší se svými vlastnostmi nejen u jednotlivých pacientů, ale i při opakovaných podání přípravku jednomu pacientovi.^{23, 24, 29, 30, 32, 33.}

Využití biologických léčiv v terapii má mnohé výhody oproti běžným chemickým léčivům. Jedním z hlavních důvodů pro výběr léčby pomocí biotechnologicky vyráběných léčiv je jejich specifické působení a tím minimalizace NÚ. Další důležitou výhodou při léčbě biologickými léčivy je skutečnost, že působí přímo na konkrétní receptor, na transportní proteiny, či enzymy a ovlivňují tak konkrétní patologické procesy, které je potřeba léčit a méně tím zasahují do fyziologických procesů v organismu. Tyto výhody biologických léčiv jsou významné například v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. U pacientů s těmito onemocněními léčených biologickou léčbou byla pozorována zlepšená kvalita života, méně hospitalizací v nemocnici, méně NÚ, plynoucích z užívání kortikosteroidů a imunomodulátorů. Výhodami biologických léčiv je i jejich vývoj, který je na rozdíl od léčiv s malými molekulami kratší.^{26, 29, 32, 33,34.}

K nejčastěji zmiňované nevýhodě léčby biologickými léčivy patří jejich vysoká cena, která je odrazem vysokých nákladů na výrobu, jako jsou drahé suroviny, ale i kvalifikovaný personál. Důvodem vysokých výrobních nákladů je i časová náročnost celého výrobního procesu. Ta se pohybuje u biologických léčiv v rozsahu 25-50 týdnů, na rozdíl od malých chemických léčiv, kde je potřeba pro výrobu pouze desetina tohoto času. Vysoká cena těchto přípravků poté vede ke snížení počtu pacientů, kteří se mohou terapie biologickými léčivy účastnit. Vzhledem k tomu, že se jedná často o nová léčiva, je důvodem, pro zvážení biologické terapie nejistá bezpečnost biologických léčiv z hlediska dlouhodobého užívání. Týká se to především nových biosimilars. Vzhledem k tomu, že žádná země v EU nepotvrdila zaměnitelnost biosimilars a referenčního LP, doporučuje se používání biosimilars spíše u nově indikovaných pacientů. Další risk při léčbě biologickými léčivy může spočívat v podobnosti s přirozenými protilátkami, čímž může dojít k neadekvátní imunitní odpovědi organismu na léčbu v podobě alergií, anafylaxe až

výskyt autoimunitních onemocnění. U přípravků, tvořených převážně lidským proteinem, je tato reakce mírnější, avšak ne zcela vylučitelná. Příkladem zaznamenaných závažnějších vedlejších účinků biologické léčby může být zhoršení selhávání srdce, reaktivace mykobakteriálních infekcí, nebo např. vzácněji popisovaná letální virová encefalitida u protilátky natalizumab. V případě léčby monoklonálními protilátkami proti CD28 bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků uvolňování cytokinů. Důležité je tedy při volbě terapie zvážit přínos pro jednotlivého pacienta a k léčbě přistupovat individuálně.^{24, 26, 27, 29, 31, 34, 35.}

Do začátku července 2016 EMA registrovala centralizovanou procedurou 8 účinných látek ze skupiny biosimilars, které jsou obsaženy v celkem 21 LP od různých výrobců. Inzulin glargin, rekombinantně připravený dlouhodobě působící inzulin s pomalým nástupem účinku, který vznikl pomocí K12 kmenů bakterie *Escherichia coli*, používaný v terapii diabetu mellitu. Dalšími centrálně registrovanými látkami obsaženými v biosimilars na území Evropské unie jsou rekombinantní lidský hormon erythropoetin alfa, využívaný při terapii anémií, chronického selhávání ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, ale i rakoviny. Filgrastim, rekombinantní lidský granulocyty stimulující faktor (granulocyte colony-stimulating factor = G-CSF), lišící se od endogenního lidského G-CSF tím, že obsahuje N-koncový metioninový zbytek, není glykosylován a biologickou aktivitu má shodnou s endogenním G-CSF, využívá se k terapii neutropenie. Follitropin alfa, rekombinantně připravený lidský folikuly stimulující hormon, který se využívá při léčbě anovulace a ženské neplodnosti. Etanercept, inhibitor TNF-alfa (tumor nekrotizující faktor alfa), využívající se při zánětlivých onemocněních, jako jsou artritida, psoriatická artritida, revmatoidní psoriáza. Infliximab, chimérická monoklonální protilátka působící proti TNF-alfa a používá se při terapii autoimunitních onemocnění, jako je např. Crohnova choroba, ulcerózní kolitidy, revmatoidní artritidy a další. Pro nanismus, Turnerův syndrom a Praderův-Williho syndrom indikovaný somatotropin a v neposlední řadě epoetin zeta, mající indikace rozšířené o krevní transfuze, oproti epoetinu alfa.^{28, 36, 37, 38, 39, 40, 41.}

Co se týká míry předepisování a především pak výdeje biotechnologicky vyráběných přípravků, zaznamenal prodej těchto přípravků v roce 2012 částku 170 miliard amerických dolarů po celém světě. To tvoří okolo 18 % prodejů všech farmaceutických produktů. Biologické přípravky tak zaujaly v roce 2008 celkem 5 příček z celkových 10 nejprodávanějších farmaceutických výrobků. Od prvního registrovaného biologického léčiva uplynulo již více než 30 let, takže patenty prvních biotechnologicky vyráběných léčiv již vypršely, a proto se v roce 2006 začaly na trhu objevovat biosimilars. Popularita biosimilars je různá v závislosti na obsažené účinné látce a skupině pacientů, které je podáván. Kupříkladu prvně registrovaný biosimilar somatotropin nenachází takovou oblibu jako jeho referenční LP. Je to především proto, že je podáván dětským pacientům ambulantně a dlouhodobě, chybí tedy dlouhodobé pozorování rozdílů biosimilar a originálního přípravku, takže lékaři raději volí původní přípravek. Jinak je tomu u

filgrastimu, podávaného krátkodobě při nemocniční péči. Jeho využití jako biosimilar významně vzrostlo.^{24, 25, 26, 29, 35, 42.}

Důvodem pro výrobu biosimilars je i vysoká cena originálních biologických léčiv. S příchodem „biopodobných“ léčiv jsou snižovány náklady na biologickou léčbu a snižují se díky nim ceny originálních biologických léčiv v průměru o 20 % a významně tak klesá finanční zátěž zdravotních systémů. Konkrétní příklad úspory biosimilars můžeme demonstrovat na účinné látce infliximab. Díky biosimilar s touto účinnou látkou činila celková úspora v roce 2012 pouze v České republice 177 mil. Kč. U nás nejsou na biosimilars farmakoekonomické studie vyžadovány, neboť úspora je zřejmá. Analýza minimalizace nákladů byla vyhotovena pro filgrastim, epoetin alfa a somatotropin. Z těchto studií pro epoetin alfa, který se porovnával s klinicky stejně účinným epoetinem zeta, byly zjištěny nižší náklady v případě epoetinu zeta k referenčnímu LP. Při studii zaměřené na očekávané úspory v letech 2007-2020 díky biosimilars ze skupin monoklonálních protilátek, G-CSF a erythropoetinu, kterou provedl institut IGES v Berlíně, vyplynulo, že v 8 vybraných zemích EU (Německo, Francie, Velká Británie, Itálie, Polsko, Rumunsko, Švédsko, Španělsko) se ušetří celkově za zmiňované skupiny LP minimálně 11,8 miliard.^{30, 31, 35, 42.}

I přes velmi přísné požadavky pro registraci biosimilars, může být jakýmsi omezujícím faktorem pro volbu těchto skupin léčiv při terapii a tím snižování nákladů na biologickou léčbu, nedůvěra v „biopodobná“ léčiva nejen ze strany pacientů, ale i ze strany lékařů. Je tomu tak především proto, jak již bylo zmíněno výše, že nejsou zaznamenány dlouhodobé zkušenosti s nově registrovanými biosimilars a porovnání s originálním přípravkem je pouze na základě podobnosti, nikoli naprosté shody. Je nutné podotknout, že není vhodné, aby originální léčivo bylo neuváženě zaměňováno za biosimilar a naopak. V České republice biologická léčba zatím není v některých indikacích tolik populární, jako je tomu v některých jiných zemích EU. U nás je léčeno pomocí biotechnologických léčiv 2,92 % pacientů nemocných revmatoidní artritidou (RA). V Maďarsku a Slovinsku se počet těchto pacientů pohybuje okolo 50 % a v dalších zemích EU je to v rozmezí 20-30 % léčených na RA. Do budoucna se však předpokládá, že se biologická léčba stane součástí běžné terapie a užívání biosimilars bude na stejné úrovni jako dnešní spotřeba běžných generických LP.^{29, 30, 31, 35, 42.}

4.2.5 Úskalí a výhody GS

Jak již bylo zmíněno, jsou případy, kdy není obecně GS doporučována. Kromě uvedených skupin léčivých látek, lékových forem a pacientů, existují ještě další úskalí GS, která je nutno zmínit. Jestliže si nejsme jisti, že pacient záměnu dostatečně pochopil nebo pozorujeme na pacientovi strach ze záměny, pak je vhodnější pacientovi vydat LP, který mu byl předepsán. Pokud totiž pacient záměnu nepochopil, hrozí riziko duplicity, kdy pacient užívá LP, který má doma a zaměněný LP současně. Dochází pak k dvojnásobnému dávkování, někdy až k překročení maximální denní dávky. Případně může pacient z důvodu strachu z „neznámého“, například strach z NÚ či z nedostatečného účinku, LP vysadit úplně. Problémem při GS může být i povolená rozdílnost vzhledu předepsaného a zaměněného LP. Pacient může být zmaten jinou barvou či tvarem a to může vyvolat pacientovu obavu ze zaměněného LP. Zvýšené pozornosti při GS je nutné věnovat při výdeji LP psychiatrickým pacientům, nebo pacientům, kteří mají poškozené kognitivní funkce. U těchto pacientů se proto obecně doporučuje přípravek raději nezaměňovat vůbec. Důležité je také zjistit, jestli pacientovi nejsou LP zaměňovány často. Vzhledem k intervalu bioekvivalence, kdy se může biologická dostupnost dvou bioekvivalentních LP lišit až o 45 %, má tato variabilita v různých přípravcích za příčinu kolísání hladiny účinné látky v organismu a tudíž i terapeutický efekt je s každým přípravkem různý. Toto kolísání hladiny účinné látky v organismu je pro terapii jakéhokoli onemocnění nežádoucí. Pokud navštěvuje pacient obvykle stejnou lékárnu, pak je snadné historii výdeje dohledat, v opačném případě musíme spoléhat pouze na informace získané od pacienta. Problémem generických LP může být i způsob, jakým je generický LP vyráběn. Jednotlivé rozdíly ve výrobě originálního LP a generického LP mohou vést k rozdílným vlastnostem výsledné formy LP. Údaje o tom, jak jsou tyto odlišnosti markantní, ukáže až dlouhodobé postmarketingové sledování účinnosti a bezpečnosti generického LP.^{4, 18, 43, 44, 45, 46.}

Výhody generických LP a GS jsou nesporné. Nejčastěji zmiňovanou výhodou GS a generických LP obecně je snižování finančních nákladů jak pro pacienta, tak pro zdravotní systémy a zdravotní pojišťovny. Na trhu LP vydávaných na lékařský předpis tvoří 80 % právě generické LP. Odhaduje se, že pacient ušetří až 2/3 nákladů na svá léčiva v případě, že užívá generické LP. Jak již bylo zmíněno výše, významný rozdíl v ceně generického LP a originálního LP je dán tím, že žadatel o registraci generického LP nemusí předkládat všechny studie. Tímto se cena generického LP snižuje a firmy vyrábějící originální LP na tuto situaci reagují také snížením cen svého originálního LP, aby na trhu LP obstály. Díky generickým LP je umožněno, aby kvalitní léčbu dostali i pacienti v zemích, které nejsou ekonomicky prosperující a originální LP jsou pro ně finančně nedostupné. Generické firmy mají jistou výhodu na trhu LP v tom, že účinná látka obsažená v jejich LP je již známá dlouhou dobu, tudíž jsou pak s menšími obavami předepisovány, na rozdíl od nových originálních LP se zcela novou léčivou látkou, kde účinnost a především bezpečnost ještě není dostatečně ověřena. Podle studií, zaměřených na rozdíl generických LP a originálních LP používaných na kardiovaskulární onemocnění bylo zjištěno, že generické LP na

kardiovaskulární onemocnění vykazují srovnatelné výsledky jako originální LP. Z tohoto faktu generické firmy významně těží a jejich ziskovost je i přes nízkou cenu značná. Tato skutečnost někdy vede k obavám a spekulacím, že generické firmy brání inovacím a vytváření nových LP. To však v současné době není pravdou. Díky rozvíjejícím se technologiím a moderním registračním postupům je získání registrace originálního LP mnohem rychlejší a tudíž doba, kdy je léčivo na trhu pod patentovou ochranou, je významně prodloužena. Proto originální LP, které po tuto dobu nemá konkurenci v generickém LP, přináší firmě maximální zisk z prodeje a díky tomu tak dává podnět k vytváření dalších nových léčivých látek a přípravků.^{4, 18, 43, 44, 45, 46.}

5 Praktická část

5.1 Metodika praktické části

Data průřezové observační dotazníkové studie byla sbírána v období od března do června 2016 v nepravidelných intervalech, podle časových možností řešitelky. Konkrétně se jednalo o dny 9. 2., 10. 2. a 11. 2. 2016, dále 21. 3., 22. 3., 23. 3., 24. 3., poté 4. 4. - 8. 4. a 18. 4. - 22. 4. 2016, 2. 5. – 6. 5. 2016, 9. 5., 11. 5., 12. 5., 16. 5., 18. 5., 19. 5., 23. 5. – 27. 5. 2016 a 13. 6., 15. 6., 16. 6., 20. 6. – 24. 6., 27. 6., 29. 6., 30. 6. 2016, a to v dopoledních ordinačních hodinách od 07:00 do 12:00 hodin.

Sběr dat probíhal na pracovišti praktické lékařky pro dospělé v Jičíně. V čekárně praktické lékařky byli osloveni všichni čekající respondenti a byli požádáni o vyplnění dotazníku. Při tvorbě dotazníků jsme vycházeli z již provedených šetření (Novotná, 2015).⁴⁷ Data byla sbírána prostřednictvím anonymního tištěného dotazníku. Dotazník byl pilotován na 20 respondentech a na základě výsledků byl dotazník upraven do finální podoby.⁴⁷

V čekárně bylo několik míst na sezení a tři malé stolečky na informační letáčky. Při příchodu respondenta do čekárny praktické lékařky byli respondenti osloveni a dostali od řešitelky diplomové práce průvodní dopis, vlastní dotazník a propisovací tužku. Byli obeznámeni s tím, k čemu bude dotazník použit, tedy k vypracování diplomové práce. Respondenty řešitelka ujistila, že je zaručena jejich naprostá anonymita.

Výběr respondentů, kteří se zúčastnili vyplňování vlastního dotazníku, probíhal podle průvodního dopisu. Ten dostali společně s dotazníkem všichni oslovení respondenti. V průvodním dopise byly 4 otázky, které zjišťovaly, zda je respondent starší 18 let, rozumí česky psanému textu, jestli užívá dlouhodobě nějaké LP a zda se účastní tohoto průzkumu poprvé. Pokud respondent odpověděl alespoň na jednu otázku záporně, ve vyplňování dotazníku dále nepokračoval. Ostatní respondenti, kteří ve všech 4 otázkách zaškrtnuli „ANO“, se mohli zúčastnit vlastního průzkumu a vyplnit dotazník.

Vlastní dotazník obsahoval celkem 36 otázek, z toho 26 otázek uzavřených, 7 otevřených a 3 polootevřené. První dvě otázky se zaměřovaly na konkrétní pacientovu léčbu včetně onemocnění, kterými pacient trpí. Dalších 10 otázek zjišťovalo socio-demografické údaje o respondentovi, a to například věk, pohlaví, vzdělání, počet obyvatel v místě bydliště respondenta, měsíční příjem jeho domácnosti, apod. Z těchto 10 otázek bylo 7 otázek uzavřených a 3 otevřených. Další otázky v dotazníku byly zaměřeny na povědomí respondenta o GS, generických LP, jeho vztahu ke zdravotnictví a na jeho názory a osobní zkušenosti. Tato část dotazníku se skládala z 24 otázek, z toho 19 uzavřených, 3 polootevřené a 2 otevřené. Respondent vyplňoval celý dotazník sám v čekárně bez přístupu k informačním zdrojům. Po vyplnění, které trvalo v průměru 5-7 minut, všichni pacienti, a to i ti, kteří nesplnili podmínky průvodního dopisu, odevzdali dotazník přímo do rukou řešitelky.

Řešitelkou pak byla takto získaná data z dotazníků převedena do elektronické formy pomocí vytvořeného dotazníku v aplikaci Google. Poté byla zadaná data převedena do programu Microsoft Excel, kde byla dále analyzována. Do analýzy byly zahrnuty všechny, i neúplně vyplněné dotazníky. Data byla charakterizována deskriptivní statistikou (průměr, medián, minimum, maximum, absolutní a relativní četnost).

V praktické části diplomové práce mohou být jisté terminologické nesrovnalosti, především u slova lék a LP. Abychom laikovi co nejvíce přiblížili odborný jasně definovaný termín LP, bylo pro potřeby dotazníku použito místo slova LP slovo lék. V komentářích k jednotlivým výsledkům již bylo použito slovo LP, ale v popiscích, které kopírují otázky a možnosti z dotazníku, bylo slovo lék ponecháno.

5.2 Výsledky

V průzkumu bylo osloveno 523 návštěvníků pracoviště praktické lékařky v Jičíně. Respondentů, kteří byli ochotni vyplnit dotazník, bylo celkem 356. Z toho 258 respondentů odpovědělo na všechny čtyři otázky v průvodním dopise „ANO“ a tedy splnili požadavek pro pokračování ve vyplňování vlastního dotazníku.

5.2.1 Informace z průvodního dopisu

Z oslovených respondentů všichni rozuměli psanému českému slovu. Vzhledem k tomu, že data byla sbírána u praktické lékařky pro dospělé, bylo nezletilých respondentů pouze 6. Dlouhodobě, alespoň 6 měsíců, užívá lékařem předepsané léčivé přípravky 262 respondentů.

Tabulka 1: Základní informace z průvodního dopisu

	I	II	III	IV
ANO	350	356	262	355
NE	6	0	94	1

I - Je Vám minimálně 18let?

II - Rozumíte textu psanému v českém jazyce?

III - Užíváte nějaký lék na recept dlouhodobě (tzn. alespoň 6 měsíců)?

IV - Účastníte se tohoto průzkumu poprvé?

5.2.2 Socio-demografické údaje

Dotazník vyplnilo více žen než mužů, konkrétně 155 žen (60 %) a 103 mužů (40 %).

Věk respondentů

Průměrný věk všech dotázaných mužů a žen byl téměř 57 let. Muži byli průměrně starší než ženy a nejstarší respondent byl právě muž (89 let). Nejmladším respondentům bylo 19 let. Detailně je věk respondentů zobrazen v tabulce 2.

Tabulka 2: Věk dotázaných R

	muži	ženy	všichni R
průměrný věk	59,9	54,3	56,6
směrodatná odchylka	16,7	18,5	18
minimální věk	19	19	19
maximální věk	89	88	89
medián věku	65	54,5	59

R – respondent.

Nejvyšší dosažené vzdělání respondentů

Nejvyšší dosažené vzdělání mužů a žen se významně neliší. Nejméně respondentů uvedlo jako nejvyšší dosažené vzdělání základní a vyšší odborné. Žen se základním vzděláním bylo 12 a mužů 8, zatímco žen s vyšším odborným vzděláním bylo 17 a muži pouze 3. Nejčastěji zastoupeným nejvyšším dosaženým vzděláním byla maturita a jen o 2 méně respondentů dosáhlo nejvyššího vzdělání „vyučen“. Více vyučených respondentů bylo z řad mužů (o 8 více než žen), naopak více respondentů s maturitou byly ženy. Přehled o nejvyšším dosaženém vzdělání respondentů přináší tabulka 3.

Tabulka 3: Rozdělení R podle nejvyššího dosaženého vzdělání s ohledem na pohlaví (D = 258)

	muži AČ (RČ)	ženy AČ (RČ)	všichni R AČ (RČ)
základní	8 (3,1%)	12 (4,6%)	20 (7,7 %)
vyučen/a	42 (16,3 %)	33 (12,8%)	75 (29,1%)
středoškolské bez maturity	10 (3,9%)	16 (6,2%)	26 (10,1%)
středoškolské s maturitou	25 (9,7%)	52 (20,1%)	77 (29,8%)
vyšší odborné	3 (1,2%)	17 (6,6%)	20 (7,8%)
vysokoškolské	15 (5,8%)	25 (9,7%)	40 (15,5%)

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Rodinný stav respondentů

Největší část respondentů, a to téměř polovina (45 %), uvedla stav ženatý/vdaná. Nejméně pak bylo respondentů, necelá 2 %, kteří uvedli rodinný stav druh/družka. Detailněji popisuje rodinný stav všech respondentů tabulka 4.

Tabulka 4: Rozdělení R podle rodinného stavu (D = 258)

	AČ	RČ
svobodný/á	33	12,8 %
ženatý/vdaná	116	44,9 %
rozvedený/á	50	19,4 %
vdovec/vdova	54	20,9 %
druh/družka	5	1,9 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Velikost bydliště respondentů

Více jak 3/4 respondentů, kteří vyplnili dotazník, bydlelo ve městě, které má 10 000 – 19 999 obyvatel. To odpovídá velikosti města, ve kterém průzkum probíhal (Jičín). Velikost bydliště některých dotázaných byla menší, než 10 000 obyvatel, to by odpovídalo okolním obcím. Čtyři respondenti bydleli ve městech větších, než je Jičín. Detailněji o velikosti bydliště respondentů je pojednáno v tabulce 5.

Tabulka 5: Rozdělení R podle velikosti bydliště (D = 258)

počet obyvatel	absolutní četnost	relativní četnost
1 - 499	13	5,0 %
500 - 1 999	17	6,6 %
2 000 - 4 999	15	5,8 %
5 000 - 9 999	12	4,6 %
10 000 - 19 999	197	76,4 %
20 000 - 49 999	2	0,8 %
50 000 - 99 999	1	0,4 %
100 000 - 999 999	0	0,0 %
více než 1 milion	1	0,4 %

D – denominátor (100 %); R – respondent.

Domácnost respondentů

Nejčastěji bydlely v respondentově domácnosti celkem dvě osoby. Jeden z respondentů uvedl, že v jeho domácnosti žije celkem 7 osob a jeden respondent bydlel v domácnosti, která čítala 8 osob. Téměř 3/4 respondentů uvedly, že nežijí ve společné domácnosti s žádným nezletilým. Podrobněji o celkovém počtu osob v domácnosti respondentů je znázorněno v tabulce 6.

Tabulka 6: Rozdělení R podle počtu osob ve společné domácnosti (D = 258)

počet osob ve společné domácnosti	AČ	RČ
1	55	21,3 %
2	75	29,1 %
3	53	20,5 %
4	55	21,3 %
5	15	5,8 %
6	3	1,2 %
7	1	0,4 %
8	1	0,4 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Měsíční příjem domácnosti respondentů

Na otázku měsíčního příjmu domácnosti odpovídali respondenti poměrně rovnoměrně od částky vyšší než 5 000 Kč. Nejvíce respondentů uvedlo, že měsíční příjem jejich domácnosti činí 20 001 Kč – 30 000 Kč. Dva respondenti uvedli, že je jejich příjem do 5 000 Kč a dva respondenti svůj měsíční příjem neuvedli vůbec. Další otázka zjišťovala, zda je pro dotázané respondenty tento příjem dostatečný. Téměř 65 % respondentů je s tímto příjmem spokojeno, a to především ženy. Jedna žena na tuto otázku neodpověděla. Blíže o měsíčním příjmu a spokojenosti s příjmem respondentů pojednávají tabulky 7 a 8.

Tabulka 7: Rozdělení R podle měsíčního příjmu domácnosti (D = 258)

Kč	AČ	RČ
do 5 000	2	0,8 %
5 000 - 10 000	21	8,1 %
10 001 - 15 000	39	15,1 %
15 001 - 20 000	35	13,6 %
20 001 - 30 000	45	17,5 %
30 001 - 40 000	39	15,1 %
40 001 - 50 000	39	15,1 %
50 001 - 60 000	21	8,1 %
61 000 a více	15	5,8 %
nevyplněno	2	0,8 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100%); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 8: Rozdělení R podle spokojenosti s měsíčním příjmem domácnosti (D = 258)

	muži AČ (RČ)	ženy AČ (RČ)	všichni R AČ (RČ)
ano	58 (22,5 %)	108 (41,9 %)	166 (64,3 %)
ne	45 (17,4 %)	46 (17,8 %)	91 (35,3 %)
nevyplněno	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Status respondentů

Zhruba 40 % respondentů uvedlo jako svůj status zaměstnanec nebo důchodce/invalidní důchodce. Nejméně respondentů bylo na mateřské/rodičovské dovolené. Blíže je o statusu respondentů pojednáno v tabulce 9.

Tabulka 9: Rozdělení R podle statusu (D = 258)

	absolutní četnost	relativní četnost
student	12	4,7 %
zaměstnanec	103	39,9 %
osoba samostatně výdělečně činná	23	8,8 %
nezaměstnaná/a	11	4,3 %
důchodce/invalidní důchodce	105	40,7 %
mateřská/rodičovská dovolená	4	1,6 %

D – denominátor (100 %); R – respondent.

5.2.3 Zdravotnické vzdělání nebo povolání respondentů

Převážná většina respondentů (95 %) nepracovala ve zdravotnictví nebo nestudovala zdravotnický obor.

5.2.4 Chronická onemocnění respondentů

Respondenti, kteří se účastnili tohoto průzkumu, uváděli jako nejčastější onemocnění AH, vysoký cholesterol, srdeční arytmie, DM, dnu, artrózu a to převážně starší respondenti bez ohledu na pohlaví. Další častá onemocnění, jako například hyperfunkce štítné žlázy a astma uváděli respondenti prakticky všech věkových kategorií. Často se také v dotazníku objevovaly, především u mladších respondentů, alergie. V dotazníku také respondenti uváděli nemoci, jako jsou deprese a insomnie. Někteří muži uváděli chronické onemocnění BHP, či erektilní dysfunkci. Ženy naopak uváděly, že dlouhodobě užívají antikoncepci a hormonální léčiva užívaná při problémech týkajících se klimakteria a léčiva na osteoporózu. Dále se v průzkumu objevovali respondenti trpící epilepsií, varixy, anémií, hypotyreózou, gastrointestinálním onemocněním (především pyróza), Crohnovou chorobou, AD, glaukomem, atd. Ze vzácnějších onemocnění, která se objevila v dotazníku, uvedla jedna z respondentek Leidenskou mutaci a další respondentka uvedla, že trpí atypickou obličejovou bolestí.

5.2.5 Povědomí pacientů o GS a generických LP

Otázky zjišťující, jaký typ lékárny respondent navštěvuje

Nejvíce respondentů (85 %) odpovědělo, že většinou navštěvuje stejnou lékárnu. Nejčastěji respondenti navštěvovali lékárnu klasickou soukromou nebo lékárnu, která je součástí sítě lékáren („řetězcová“). Téměř 12 % respondentů nedokázalo určit typ lékárny, kterou navštěvuje. Detailně v tabulce 10 a 11.

Tabulka 10: Rozdělení R podle toho, zda obvykle navštěvují stejnou lékárnu (D = 258)

	AČ	RČ
ano	89	34,5 %
většinou ano	131	50,8 %
ne	38	14,7 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 11: Rozdělení R podle typu lékárny, kterou navštěvují (D = 258)

	AČ	RČ
klasická soukromá lékárna	72	27,9 %
součást sítě lékáren („řetězcová“)	76	29,5 %
nemocniční lékárna	45	17,4 %
neznám typ lékárny	30	11,6 %
žádnou nepreferuji	35	13,6 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100%); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 12 rozděluje respondenty podle jejich statusu a typu lékárny, kterou navštěvovali. Zaměstnanci, důchodci a invalidní důchodci navštěvovali nejčastěji soukromou lékárnu i lékárnu „řetězcovou“. Ostatní respondenti nejčastěji navštěvovali také „řetězcovou“ lékárnu, ale namísto soukromé lékárny preferovali spíše lékárnu nemocniční.

Tabulka 12: Rozdělení R podle typu lékárny, kterou obvykle navštěvují s ohledem na jejich status (D = 258)

	zaměstnanci AČ (RČ)	důchodci/ invalidní důchodci AČ (RČ)	ostatní AČ (RČ)
klasická soukromá lékárna	36 (13,9 %)	27 (10,5 %)	9 (3,5 %)
součást sítě lékáren („řetězcová“)	37 (14,3 %)	27 (10,5 %)	12 (4,7 %)
nemocniční lékárna	12 (4,7 %)	21 (8,1 %)	12 (4,7 %)
neznám typ lékárny	5 (1,9 %)	18 (6,9 %)	7 (2,7 %)
žádnou nepreferuji	13 (5,1 %)	12 (4,6 %)	10 (3,9 %)

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Otázky zjišťující obecné povědomí respondentů o GS

Z oslovených mužů i žen 61 % o GS někdy v minulosti slyšelo. Naopak 8 % mužů ani žen si nedokázalo vzpomenout, jestli někdy o GS slyšelo. Tabulka 13 rozděluje všechny respondenty podle povědomí o GS v procentech a tabulka 14 znázorňuje, jaký vliv na povědomí o GS mělo pohlaví respondentů.

Tabulka 13: Rozdělení R podle toho, zda o možnosti GS slyšeli v minulosti (D = 258)

	AČ	RČ
ano	158	61,2 %
ne	79	30,6 %
nevím	21	8,2 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor; GS – generická substituce; R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 14: Rozdělení R podle toho, zda o možnosti GS slyšeli v minulosti s ohledem na pohlaví (D = 258)

	muži	ženy
ano	57	101
ne	33	46
nevím	13	8

D – denominátor (100 %); GS – generická substitute; R – respondent.

Tabulka 15 zahrnuje pouze ty respondenty, kteří o GS již v minulosti slyšeli. Tabulka zobrazuje, kde se tito respondenti o GS dozvěděli. V této otázce měli možnost respondenti vybírat více možností. Do odpovědi „Doma od rodiny nebo známých“ byla zahrnuta i odpověď „od kamarádky“.

Tabulka 15: Rozdělení R podle toho, kde o GS slyšeli (D = 258)

	AČ	RČ
ordinace lékaře	42	26,6 %
lékárna	88	55,7 %
doma od rodiny nebo známých	47	29,7 %
na internetu	36	22,8 %
ve sdělovacích prostředcích	22	13,9 %
nevím	8	5,1 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor; GS – generická substitute; R – respondent; RČ – relativní četnost.

V dotazníku jsme se ptali respondentů, jak by nejspíše definovali GS. Detailní odpovědi respondentů ukazuje tabulka 16. Nejčastěji respondenti označovali jako nejspíšejší tvrzení I.

Tabulka 16: Rozdělení R podle toho, jak by definovali GS (D = 258)

	AČ	RČ
I	91	35,3 %
II	11	4,3 %
III	54	20,9 %
IV	7	2,7 %
V	42	16,3 %
VI	53	20,5 %

AČ – relativní četnost; D – denominátor (100 %); GS – generická substituce; R – respondent; RČ – relativní četnost.

I - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu, při výdeji v lékárně musí být vždy schválena lékařem a pacient s touto záměnou souhlasí.

II - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu a při výdeji v lékárně musí být vždy schválena lékařem.

III - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu a pacient s touto záměnou souhlasí.

IV - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.).

V – Nevím.

VI – Nikdy jsem o generické substituci neslyšel (a).

Tabulka 17 se věnuje tomu, jak respondenti označovali nejsprávnější tvrzení podle nich o GS s ohledem na jejich vzdělání. Nejvíce respondentů se základním vzděláním o GS nikdy neslyšelo. Respondenti vyučení, středoškolsky vzdělaní bez maturity i s maturitou a respondenti s vyšším odborným vzděláním nejčastěji označovali tvrzení I. Vysokoškolsky vzdělaní respondenti nejčastěji označovali jako nejsprávnější tvrzení I a III s téměř stejnou četností.

Tabulka 17: Rozdělení R podle toho, jak by definovali GS s ohledem na vzdělání (D = 258)

	1	2	3	4
I	4	37	36	14
II	3	5	2	1
III	0	12	27	15
IV	1	1	3	2
V	5	18	16	3
VI	7	28	13	5

D – denominátor (100 %); GS – generická substituce; R – respondent.

1 - základní; 2 – vyučen (a)/ středoškolské bez maturity; 3 – středoškolské s maturitou/ vyšší odborné; 4 – vysokoškolské.

I - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu, při výdeji v lékárně musí být vždy schválena lékařem a pacient s touto záměnou souhlasí.

II - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu a při výdeji v lékárně musí být vždy schválena lékařem.

III - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu a pacient s touto záměnou souhlasí.

IV - Záměna, která je možná pouze v případě, že alternativní lék obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.).

V – Nevím.

VI – Nikdy jsem o generické substituci neslyšel (a).

Tabulka 18 se věnuje otázce z dotazníku, ve které respondenti vyjadřovali míru souhlasu se sedmi tvrzeními o GS a generických LP. Více než 50 % respondentů souhlasilo, že GS (záměna léků) obvykle snižuje náklady pro pacienta a že zaměněný LP musí být stejného složení a srovnatelně účinný a bezpečný jako předepsaný LP. Téměř 1/4 respondentů nesouhlasila s tvrzením, že pokud je zaměněný LP levnější, může být méně kvalitní. Většinu tvrzení však respondenti nedokázali posoudit.

Tabulka 18: Rozdělení všech R podle míry souhlasu s jednotlivými tvrzeními (D = 258)

	1	2	3	4	5
I	35,3 %	17,7 %	44,6 %	1,2 %	1,2 %
II	5,8 %	5,1 %	70,9 %	8,9 %	9,3 %
III	32,9 %	18,9 %	46,1 %	0,9 %	1,2 %
IV	32,1 %	18,3 %	45,7 %	2,7 %	1,2 %
V	3,9 %	6,6 %	66,6 %	12,8 %	10,1 %
VI	5,8 %	5,1 %	72,1 %	9,7 %	7,3 %
VII	15,5 %	7,8 %	68,9 %	6,2 %	1,6 %

D – denominátor (100 %); R - respondent; 1 - naprosto souhlasím; 2 - spíše souhlasím; 3 - nedokážu posoudit; 4 - spíše nesouhlasím; 5 - naprosto nesouhlasím.

I - Generická substituce (záměna léků) obvykle snižuje náklady pro pacienta.

II - Generická substituce (záměna léků) obvykle zvyšuje náklady pro zdravotní pojišťovnu.

III - Zaměněný lék musí být stejného složení jako předepsaný lék.

IV - Zaměněný lék musí být stejně účinný a bezpečný jako předepsaný lék.

V - Pokud je zaměněný lék levnější, může být méně kvalitní.

VI - U zaměněných léků je zvýšená pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

VII - Proces výroby u zaměněného léku musí být totožný s výrobou předepsaného léku.

V tabulce 19 jsou znázorněni pouze ti respondenti, kteří o GS již někdy v minulosti slyšeli. Minimálně 74 % respondentů souhlasilo s tím, že GS (záměna léků) obvykle snižuje náklady pro pacienta a že zaměněný LP musí být stejného složení a srovnatelně účinný a bezpečný jako předepsaný LP. Téměř 1/3 respondentů nesouhlasila, že pokud je zaměněný LP levnější, může být méně kvalitní.

Tabulka 19: Rozdělení R, kteří již o GS slyšeli, podle míry souhlasu s jednotlivými tvrzeními (D = 258)

	1	2	3	4	5
I	54,4 %	26,6 %	17,1 %	1,3 %	0,6 %
II	7,6 %	6,9 %	56,3 %	13,9 %	15,3 %
III	47,5 %	28,5 %	23,4 %	0,6 %	0,0 %
IV	45,6 %	28,5 %	22,1 %	3,2 %	0,6 %
V	4,4 %	8,8 %	53,2 %	18,9 %	14,7 %
VI	6,3 %	6,3 %	62,1 %	14,5 %	10,8 %
VII	20,9 %	11,5 %	56,9 %	8,8 %	1,9 %

D – denominátor (100 %); GS – generická substituce; R – respondent;

1 - naprosto souhlasím; 2 - spíše souhlasím; 3 - nedokážu posoudit; 4 - spíše nesouhlasím; 5 - naprosto nesouhlasím.

I - Generická substituce (záměna léků) obvykle snižuje náklady pro pacienta.

II - Generická substituce (záměna léků) obvykle zvyšuje náklady pro zdravotní pojišťovnu.

III - Zaměněný lék musí být stejného složení jako předepsaný lék.

IV - Zaměněný lék musí být stejně účinný a bezpečný jako předepsaný lék.

V - Pokud je zaměněný lék levnější, může být méně kvalitní.

VI - U zaměněných léků je zvýšená pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

VII - Proces výroby u zaměněného léku musí být totožný s výrobou předepsaného léku.

Zkušenosti respondentů se záměnou léků

Tabulka 20 znázorňuje odpovědi na další dvě otázky z dotazníku. V těchto otázkách bylo zjišťováno, zda se respondenti ptají na LP s co nejnižším doplatkem, případně bez doplatku přímo lékaře při předepisování, nebo lékárníka při výdeji LP. Z tabulky vyplývá, že přes 3/4 respondentů se nikdy neptala ani lékaře, ani lékárníka na nejlevnější LP na trhu.

Tabulka 20: Rozdělení R podle toho, zda se ptají lékaře při předepisování/ v lékárně při výdeji na LP s nejnižším doplatkem (D = 258)

	u lékaře		v lékárně	
	AČ	RČ	AČ	RČ
ano, obvykle	27	10,5 %	20	7,8 %
ano, občas	31	12,0 %	27	10,4 %
ne	200	77,5 %	211	81,8 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100%); LP – léčivý přípravek; R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulky 21 a 22 rozdělují respondenty podle toho, zda se ptají lékaře při předepisování nebo lékárníka v lékárně při výdeji léčivého přípravku na léčivo s nejnižším doplatkem, případně bez doplatku s ohledem na jejich status. Nejvíce se na levnější alternativy LP, ať už lékaře při předepisování či lékárníka při výdeji, ptali důchodci, invalidní důchodci a zaměstnanci.

Tabulka 21: Rozdělení R podle toho, zda se ptají lékaře při předepisování na LP s nejnižším doplatkem s ohledem na jejich status (D = 258)

	DI	N	MR	S	Z	OSVČ
	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)
ano, obvykle	10 (3,8 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(0,4%)	14 (5,4%)	2 (0,8%)
ano, občas	13 (5,0%)	3 (1,2%)	1 (0,4%)	1(0,4%)	9 (3,5%)	4 (1,6%)
ne	82 (31,8%)	8 (3,1%)	3 (1,2%)	10 (3,8%)	80 (31,0%)	17 (6,6%)

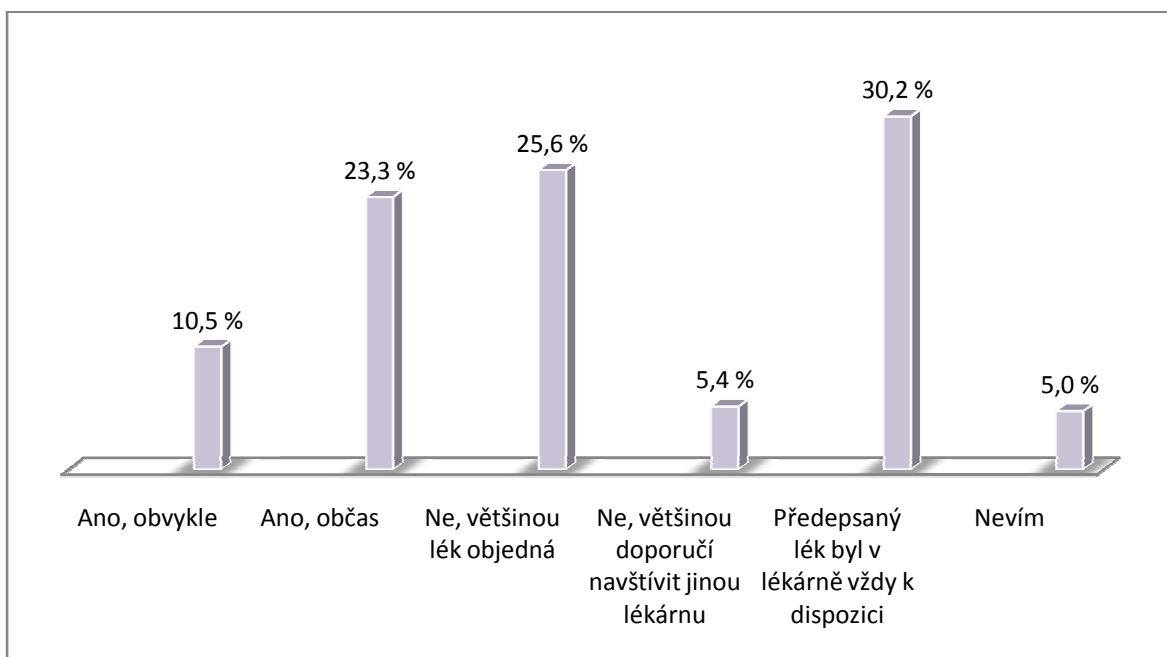
AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); DI – důchodce/ invalidní důchodce; LP - léčivý přípravek; MR – mateřská/ rodičovská dovolená; N – nezaměstnaná/a; OSVČ – osoba samostatně výdělečně činná; R – respondent; RČ – relativní četnost; S - student; Z – zaměstnanec.

Tabulka 22: Rozdělení R podle toho, zda se ptají v lékárně při výdeji LP na LP s nejnižším doplatkem s ohledem na status (D = 258)

	DI	N	MR	S	Z	OSVČ
	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)	AČ (RČ)
ano, obvykle	6 (2,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	10 (3,8%)	2 (0,8%)
ano, občas	12 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	11 (4,3%)	3 (1,2%)
ne	87 (33,7%)	10 (3,8%)	4 (1,6%)	10 (3,8%)	82 (31,8%)	18 (7,0%)

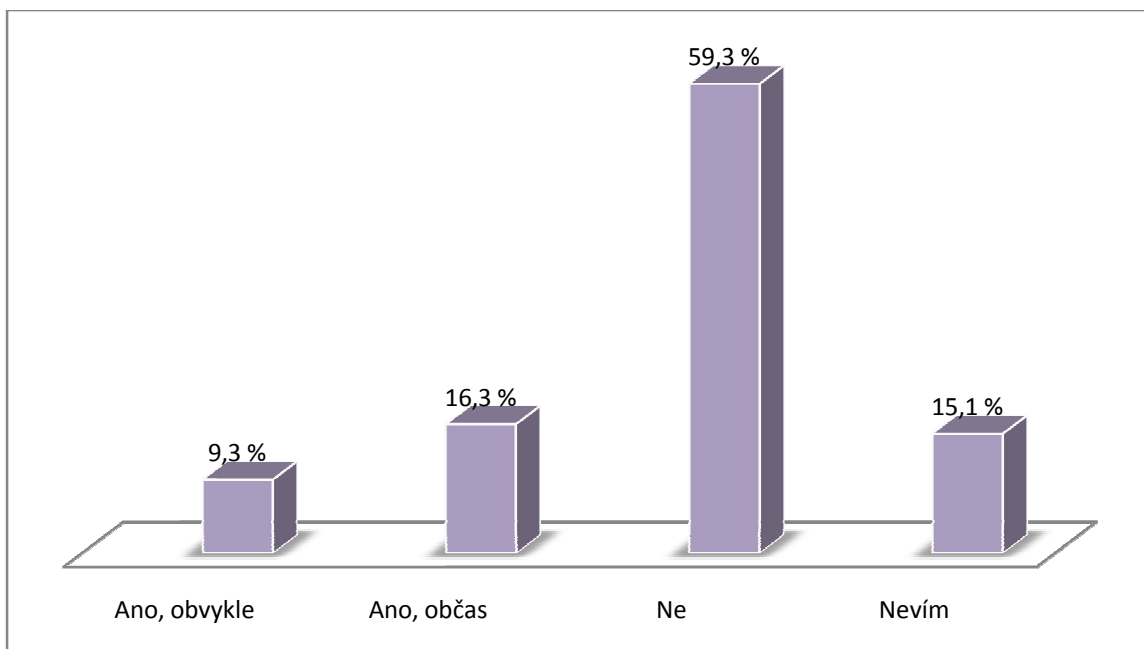
AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); DI – důchodce/ invalidní důchodce; LP – léčivý přípravek; MR – mateřská/ rodičovská dovolená; N – nezaměstnaná/a; OSVČ – osoba samostatně výdělečně činná; R – respondent; RČ – relativní četnost; S - student; Z – zaměstnanec.

Otázky zaměřující se na to, zda lékárník nabízel někdy respondentům jiný léčivý alternativní přípravek, ať už je předepsaný LP v lékárně k dispozici, nebo není, jsou zpracovány v grafech 1 a 2. Většinou respondenti uvedli, že jim lékárník nenabízí alternativní LP, pokud je předepsaný LP k dispozici. Pokud předepsaný LP k dispozici v lékárně není, pak většinou podle respondentů lékárník lék objedná. Necelých 24 % respondentů odpovědělo, že občas lékárník nabídne respondentovi alternativní LP, pokud jeho předepsaný LP není v lékárně k dispozici.



GRAF 1: Rozdělení R podle toho, zda jim lékárník nabízí alternativní LP, pokud předepsaný LP není v lékárně k dispozici (D = 258)

D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R – respondent.



GRAF 2: Rozdělení R podle toho, zda jim lékárník nabízí alternativní LP i přesto, že předepsaný LP je v lékárně k dispozici (D = 258)

D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R – respondent.

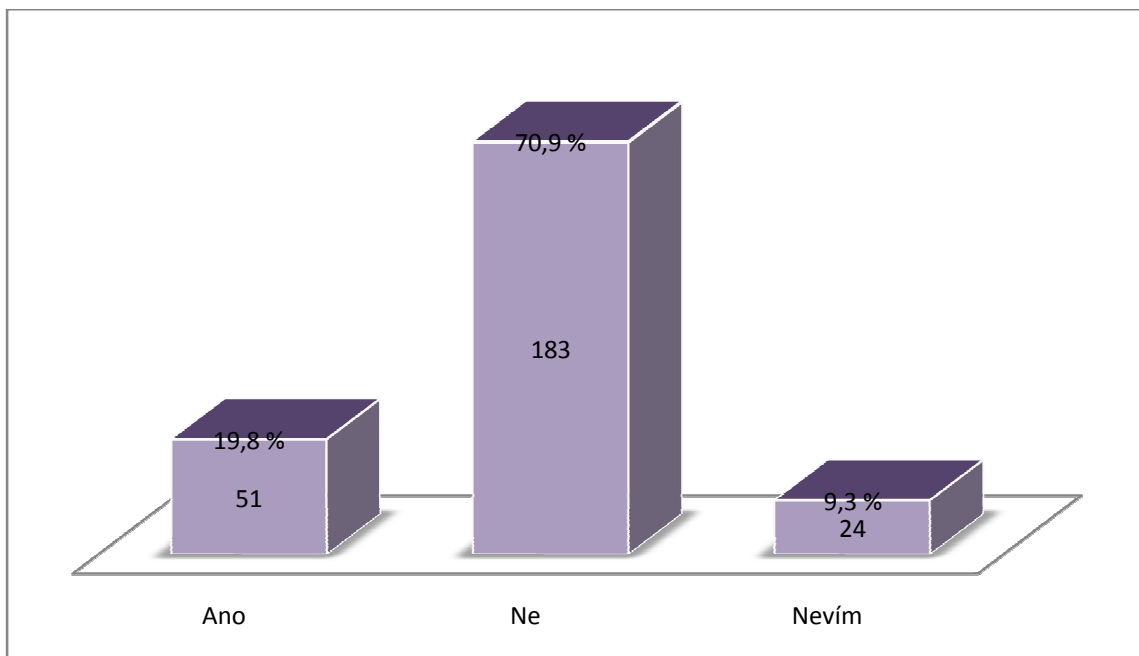
Tabulka 23 zjišťuje, jak se respondent k nabídce lékárníka vydat mu alternativní LP postavil, pokud ji obdržel. Necelých 30 % respondentů nabídku alespoň v některých případech přijalo a 15 % respondentů nabídku vždy odmítlo.

Tabulka 23: Rozdělení R podle toho, zda přijali nabídku lékárníka vydat alternativní LP (D = 258)

	AČ	RČ
nabídku jsem vždy přijal/a	22	8,5 %
nabídku jsem v některých případech přijal/a	57	22,2 %
nabídku jsem vždy odmítl/a	40	15,5 %
nabídku jsem nikdy neobdržel/a	118	45,7 %
nevím	21	8,1 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R - respondent;
RČ – relativní četnost.

Graf 3 znázorňuje, jestli byly respondentovi zaměněny LP během posledního roku. LP byly za poslední rok zaměněny 20 % respondentů.



GRAF 3: Rozdělení R podle toho, zda jim byly za poslední rok zaměněny jejich LP (D = 258)

D - denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R – respondent.

V následující tabulce jsou zobrazeny všechny LP, které uvedli respondenti jako zaměněné během posledního roku. Z tabulky je jednoznačné, že nejčastěji zaměňovanými LP respondentů byly LP na kardiovaskulární onemocnění.

Tabulka 24: Zaměněné léčivé přípravky, které R uvedli

Kardiovaskulární onemocnění	Vysoký cholesterol	Infekční onemocnění	BHP
Anopyrin 2x Anopyrin na Stacyl 1x Bisoprolol 1x Furon 3x Indapamid za Indap 1x Lorista 1x Lozap za Loristu 1x na tlak 1x Prestarium 1x Tarka za dva jiné léky 1x Tonarsa 1	Atoris 1x Atoris za Sorvastu 1x AtorvastatinMylan 1x Fenofix 1x Simgal 1x Sorvasta 1x	antibiotika 1x antibiotika na angínu 1x antibiotikum Augmentin 1x Penbene za Dalacin 1x	TanyzEras za Tanyz 1x Omnitocas 1x TanyzEras 1x
Hypothyreóza a DM	GIT problémy	Dna	Bolest, zánět a antikoncepce
Euthyrox 1x Amaryl 1x Glucophage 1x	Helicid 2x léky na žaludek 1x	Apo-allopurinol 1x Purinol 1x	Apo-Diclo 1x Leverette za Sunya 1x

BHP – benigní hypertrofie prostaty; GIT – gastrointestinální trakt; R – respondent.

V tabulce 25 je znázorněna odpověď respondentů na otázku, která zjišťovala, zda se lékárník ptá na zdravotní stav respondenta předtím, než mu vydá alternativní LP. Tabulka 26 uvádí odpovědi respondentů na otázku, zda se lékárník radí s lékařem před vydáním alternativního LP. Nejvíce respondentů alternativní LP nikdy neobdrželo. Z tohoto důvodu jsou v grafu 4 a 5 znázorněni pouze ti respondenti, kteří nabídku GS alespoň v některých případech přijali. Z grafu 4 proto vyplývá, že téměř u 30 % respondentů, kteří obdrželi alternativní LP, lékárník zjišťuje jejich zdravotní stav, než jim alternativní LP vydá.

Tabulka 25: Rozdělení R podle toho, zda se jich lékárník ptá na jejich zdravotní stav, než jim vydá alternativní LP (D = 258)

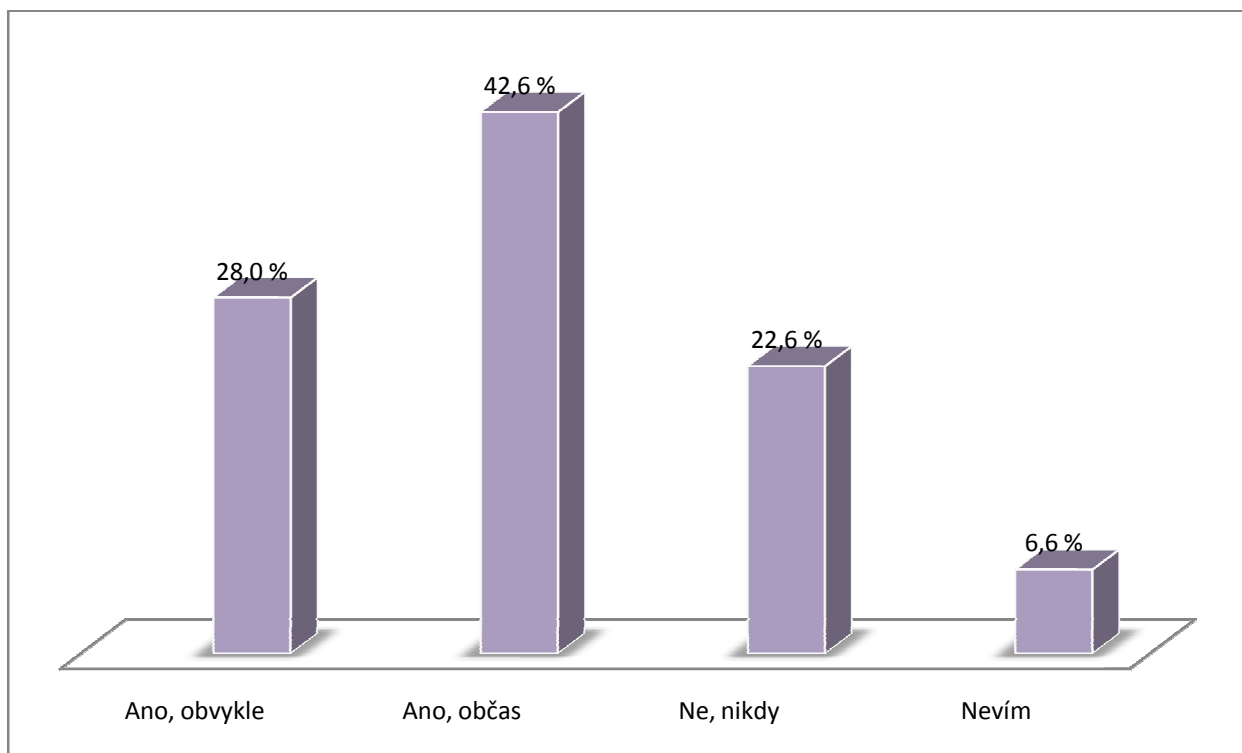
	AČ	RČ
ano, obvykle	21	8,1 %
ano, občas	39	15,0 %
ne, nikdy	40	15,5 %
alternativní (zaměněný) lék jsem nikdy neobdržel (a)	141	54,7 %
Nevím	17	6,7 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R - respondent;
RČ – relativní četnost.

Tabulka 26: Rozdělení R podle toho, zda se jejich lékárník radí s lékařem před vydáním alternativního LP (D = 258)

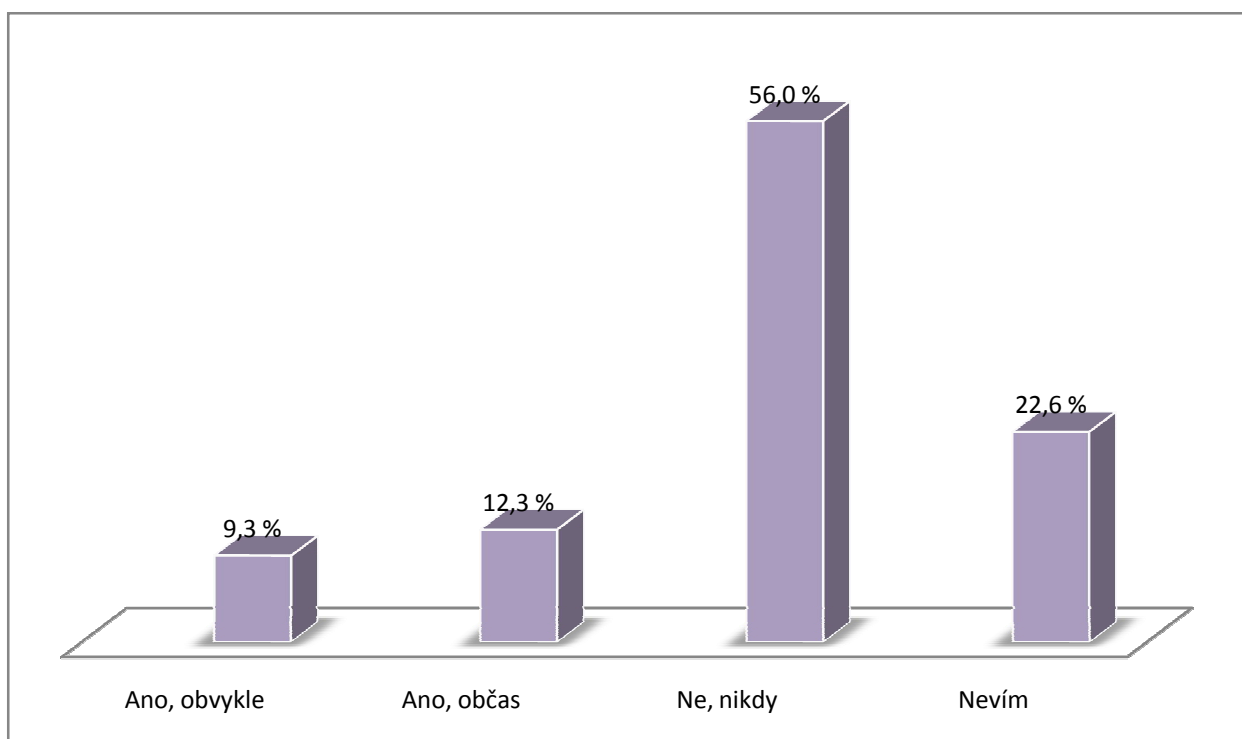
	AČ	RČ
ano, obvykle	9	3,5 %
ano, občas	10	3,9 %
ne, nikdy	57	22,1 %
alternativní (zaměněný) lék jsem nikdy neobdržel (a)	149	57,8 %
nevím	33	12,7 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R - respondent;
RČ – relativní četnost.



GRAF 4: Rozdělení R, kteří obdrželi alternativní LP, podle toho, zda lékárník zjišťuje jejich zdravotní stav, než jim vydá alternativní LP (D = 75)

D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R – respondent.

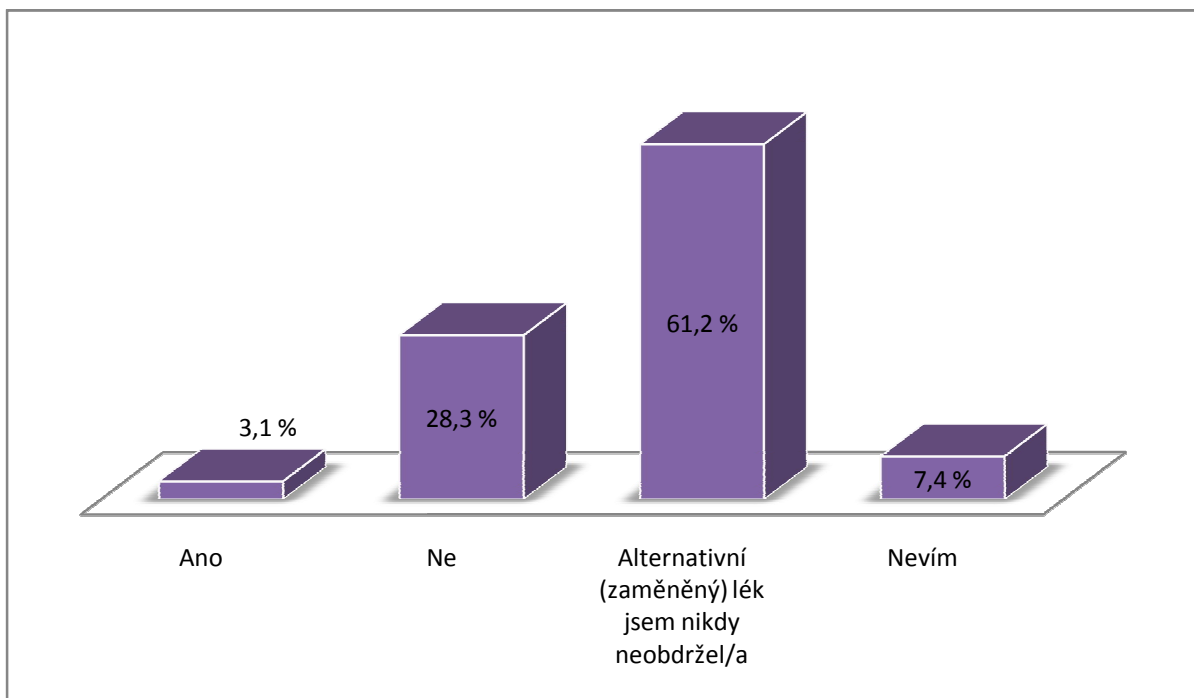


GRAF 5: Rozdělení R, kteří obdrželi alternativní LP, podle toho, zda se jejich lékárník radí s lékařem, než jim vydá alternativního LP (D = 75)

D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; R – respondent.

Jedna z otázek v dotazníku se týkala NÚ zaměněných LP. Konkrétně zjišťovala, zda respondent, kterému byl LP v minulosti zaměněn, pozoroval nějaké NÚ při užívání alternativního LP, popřípadě jaké.

V grafu 6 jsou uvedeny údaje o tom, zda respondent NÚ pozoroval, či nikoli. Je zde i možnost, že si respondent nepamatuje, zda NÚ pozoroval. V tabulce je uvedena absolutní četnost i relativní četnost výsledků měření. Z grafu vyplývá, necelá 1/3 respondentů nepozorovala žádné NÚ.



GRAF 6: Rozdělení R podle toho, zda při užívání alternativního LP pozorovali NÚ (D = 258)

D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; NÚ – nežádoucí účinek; R – respondent.

Z osmi respondentů, kteří při užívání alternativního (zaměněného) LP pozorovali NÚ, sedm uvedlo, o jaké NÚ se konkrétně jednalo. Tři respondenti tyto NÚ řešili s lékařem, jeden respondent LP při výskytu NÚ vysadil. Ostatní respondenti neuvedli, jak NÚ řešili.

Tabulka 27: NÚ, které pozorovali R při užívání alternativního LP (D = 8)

	AČ	RČ
alergie	1	12,5 %
vyrážka	3	37,5 %
křeče v nohou	1	12,5 %
nevolnost	1	12,5 %
průjem	1	12,5 %
neuvedeno	1	12,5 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); LP – léčivý přípravek; NÚ – nežádoucí účinek; R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 28 znázorňuje, s kým by respondenti řešili případné NÚ, které by byly spojené s užíváním zaměněného LP. Více jak 3/4 respondentů odpovědělo, že s lékařem, 1 z 10 respondentů nevěděl, s kým by tyto NÚ řešil.

Tabulka 28: Rozdělení R podle toho, s kým by NÚ spojené s GS řešili (D = 258)

	AČ	RČ
s lékařem	196	75,9 %
s lékárníkem	23	8,9 %
s nikým	13	5,1 %
nevím	26	10,1 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); GS – generická substituce; NÚ – nežádoucí účinky; R – respondent; RČ – relativní četnost.

Ze získaných dat vyplynulo, že většina (3/4) respondentů se domnívá, že lékárník musí mít pro provedení GS jejich souhlas. Téměř 40 % respondentů se domnívá, že pro provedení GS musí mít lékárník souhlas lékaře. Detailně v tabulce 29.

Tabulka 29: Rozdělení R podle jejich názoru na to, od koho lékárník musí mít souhlas, chce-li provést GS (D = 258)

	Váš souhlas		souhlas lékaře	
	AČ	RČ	AČ	RČ
ano	196	75,9 %	101	39,1 %
ne	9	3,5 %	81	31,4 %
nevím	53	20,6 %	76	29,5 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 30 znázorňuje odpovědi respondentů na otázku, zda může lékař GS zakázat. Téměř 42% respondentů označilo, že lékař může GS zakázat tím, že na recept zaznamená „NEZAMĚŇOVAT“ a téměř 35% respondentů nevědělo, zda může lékař GS zakázat. Tabulka 31 ukazuje reakce respondentů na otázku, zda někdy jejich lékař zakázal GS u předepsaných LP respondenta. Přes polovinu respondentů uvedla, že jejich lékař GS nikdy nezakázal.

Tabulka 30: Rozdělení R podle jejich názoru na to, zda může lékař GS zakázat (D = 258)

	AČ	RČ
ano, zaznamená to na recept jako "NEZAMĚŇOVAT"	108	41,8 %
ano, vzkáže to po pacientovi	36	13,9 %
ne	24	9,4 %
nevím	90	34,9 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); GS – generická substituce; R – respondent; RČ – relativní četnost.

Tabulka 31: Rozdělení R podle jejich zkušenosti se zákazem GS od lékaře (D = 258)

	AČ	RČ
ano	42	16,3 %
ne	148	57,4 %
nevím	68	26,3 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); GS – generická substituce;
R – respondent; RČ – relativní četnost.

Ze 42 respondentů, u kterých GS jejich lékař zakázal, téměř jedné třetině lékař nevysvětlil důvod, proč GS u jejich LP zakázal. U 15 % respondentů byla GS zakázána z důvodu NÚ alternativního LP. Blíže všechny důvody, proč lékař GS zakázal, které respondenti uvedli, znázorňuje tabulka 32.

Tabulka 32: Důvody, proč lékař zakázal GS u respondentových LP (D = 42)

	AČ	RČ
ne	12	28,5 %
nepamatuji se	1	2,5 %
neuvedeno	14	33,3 %
nevím	5	11,8 %
NÚ	6	14,3 %
přednost osvědčeného léku	1	2,4 %
respektuji lékaře	1	2,4 %
špatné výsledky	1	2,4 %
u antikoncepce	1	2,4 %

AČ – absolutní četnost; D – denominátor (100 %); GS – generická substituce; LP – léčivý přípravek; RČ – relativní četnost.

6 Diskuze

Data pro tuto diplomovou práci byla sbírána v čekárně ordinace praktické lékařky pro dospělé v Jičíně v rozmezí čtyř měsíců podle časových možností řešitelky. Průzkumu se zúčastnilo celkem 356 respondentů. Výběr respondentů, kteří dále vyplňovali vlastní dotazník, probíhal na základě čtyř otázek průvodního dopisu (viz metodika). Podmínky pro vyplnění dotazníku splnilo 258 respondentů, z toho 103 (40 %) mužů a 155 (60 %) žen. Podle Českého statistického úřadu (ČSÚ) je v okrese Jičín přibližně stejné zastoupení mužů (49,6 %) a žen (50,4 %). Průměrný věk respondentů byl 56,6 let, což je o 12 let více, než je průměrný věk obyvatel okresu Jičín. Ten je podle ČSÚ 42,4 let. Takto velký rozdíl je způsoben tím, že průzkum byl zaměřen pouze na zletilé respondenty.^{48.}

Během průzkumu byli osloveni všichni lidé, kteří navštívili pracoviště praktické lékařky v Jičíně. Těch bylo během této doby 523. Z toho 167 návštěvníků se průzkumu odmítlo účastnit. Nejčastěji uváděnými důvody pro odmítnutí z průzkumu byl nedostatek času dotázaných a rozsah dotazníku.

Průzkum byl zaměřen na všechny pacienty, kterým bylo více než 18 let a léčba jejich chronického onemocnění trvala alespoň šest měsíců. V dotazníku měli tito respondenti na začátku uvést, jaké léky dlouhodobě užívají a jakými chronickými onemocněními trpí. Díky těmto otázkám bylo možné ověřit, zda respondent splňuje požadavky pro průzkum a zároveň tyto údaje sloužily k dalšímu zpracování dotazníku.

Nejvyšším dosaženým vzděláním respondentů bylo nejčastěji vyučen/a a středoškolské vzdělání s maturitou. Vysokoškolsky vzdělaných respondentů bylo 15 %, a to především mladší respondenti. Necelých 8 % respondentů mělo základní vzdělání, většinou starší respondenti. Zaměstnaných respondentů, invalidních důchodců a důchodců bylo v průzkumu přes 80 %. Nezaměstnaných respondentů bylo 4,3 %, to je o 1,3 % více, než je podle ČSÚ podíl nezaměstnaných (3 %) v okrese Jičín.^{48.} Průzkumu se zúčastnili také respondenti, kteří byli zdravotnickými pracovníky, či studovali zdravotnický obor. To však na průzkum povědomí respondentů o GS nemělo zkreslující vliv, protože takových respondentů bylo pouze 5 % a jejich odpovědi neukazovaly, že by tito respondenti o GS měli jiné znalosti, než respondenti, kteří zdravotnickými pracovníky ani studenty nebyli.^{48.}

Průzkum ukázal, že se na levnější alternativy LP, ať už lékaře při předepisování, či lékárníka při výdeji LP, ptají nejvíce zaměstnaní respondenti a OSVČ. Méně, a to o 6 %, se ptají důchodci, invalidních důchodci a nezaměstnaní respondenti. To je způsobeno pravděpodobně tím, že o GS v minulosti slyšeli častěji zaměstnanci a OSVČ (a to téměř o 20 %), než respondenti v důchodu, invalidním důchodu a nezaměstnaní.

Největší zastoupení respondentů, a to přes 75 %, bylo z města, jehož velikost je od 10 000 do 19 999 obyvatel. To s nejvyšší pravděpodobností odpovídá městu Jičín, kde byla data sbírána. K datu 31. 12. 2015 měl Jičín 16 394 obyvatel.⁴⁸ Tři respondenti byli z obce větší než 20 000 obyvatel a 22 % respondentů bylo z obcí menších než Jičín.⁴⁸

Nejvíce respondentů uvádělo jako měsíční příjem domácnosti od 10 000 Kč do 50 000 Kč. Průměrná měsíční mzda v Královéhradeckém kraji činí 24 623 Kč, starobní důchod 11 221 Kč a invalidní důchod průměrně 7 710 Kč pro všechny tři stupně invalidity. Vzhledem k tomu, že neznáme údaje o tom, kolik lidí v domácnosti respondentů pobírá pravidelný měsíční příjem, je těžké posoudit, zda respondenti v tomto průzkumu měli příjmy srovnatelné s průměrnými mzdami a důchody v Královéhradeckém kraji.⁴⁸

V dotazníku jsme se také respondentů ptali na jejich spokojenost s jejich měsíčním příjmem. Téměř 65 % všech respondentů bylo se svým příjmem spokojeno. Ze všech dotázaných žen bylo s příjmem jejich domácnosti spokojeno téměř 70 %, naopak z celkového počtu mužů bylo s příjmem spokojeno pouze 56 % dotázaných.

U respondentů, kteří nepovažují svůj měsíční příjem za dostatečný, bylo zjištěno, že pouze 24 % z nich se ptalo lékaře při předepisování na levnější alternativu jejich LP a v lékárně při výdeji LP se na nejlevnější alternativu ptalo pouze 20 % z nich. Respondenti, kteří svůj příjem považují za dostatečný, se u lékaře informují o levnější alternativě jejich LP při předepisování ve 20 % případů a v lékárně při výdeji v pouhých 17 % případů. Z toho vyplývá, že pacienti, kteří nepovažují měsíční příjem jejich domácnosti za dostatečný, se ptalo na levnější alternativu LP v průměru pouze o 3,5 % respondentů více oproti respondentům, kteří svůj měsíční příjem za dostatečný považují. Tato situace může být způsobena tím, že pacienti dostatečně neznají problematiku GS, neboť 40 % respondentů termín GS zaznamenalo v den vyplňování dotazníku poprvé, nebo nevědělo o tom, zda někdy o GS slyšelo. Z respondentů, kteří termín GS znali již z minulosti, většina nedokázala správně posoudit bližší tvrzení o GS, například tvrzení o totožném složení, bezpečnosti a účinnosti generického LP. Dalším důvodem, proč se respondenti neptají na levnější alternativy jejich LP, může být fakt, že nemají důvěru v lékárníka a stále považují lékaře za hlavní autoritu i při záměně jejich LP. Tomu odpovídá zjištění, že až 40 % respondentů se domnívalo, že pro provedení GS by měl mít lékárník souhlas lékaře a také skutečnost, že nabídku levnějšího generického LP přijalo vždy pouze 8,5 % respondentů.

Nejčastějším místem, kde se respondenti o GS dozvěděli, byla ze sedmi nabízených možností lékárna. Tu uvedlo přes 50 % respondentů. Lékař, jako zdroj informace o GS, byl až na třetím místě po rodině a známých. Z toho by se dalo usuzovat, že lékárník má na informovanost pacientů o GS největší vliv. Stejné závěry byly zaznamenány i v diplomové práci J. Novotné z roku 2015.⁴⁷

GS je v ČR právně ošetřena již od roku 2008. Tento nástroj mohou využívat nejen lékárníci, ale i pacienti. Dalo by se tedy předpokládat, že tuto možnost většina pacientů v ČR již využila, nebo alespoň tuto možnost zaznamenala, ať už přímo v lékárně, u lékaře nebo v médiích. Z dotazníku však vyplynulo, že pouze 60 % respondentů znalo možnost využití GS z minulosti. Podobný výsledek byl zaznamenán i v diplomové práci z roku 2015, jejíž data byla získávána v Praze.⁴⁷

V průzkumu respondenti uváděli, že až v 50 % případů lékárník levnější generický LP nikdy nenabízel. Z toho vyplývá, že lékárníci nástroj GS příliš nevyužívají. To může vysvětlovat množství respondentů, kteří GS neznají. Obdobné výsledky vykazovala i diplomová práce J. Novotné.⁴⁷ Důvodem, proč lékárníci GS příliš nevyužívají, by mohla být opatrnost lékárníků při záměně, zejména u polymorbidních pacientů. Podle průzkumu je zřejmé, že zájem o GS ze strany pacientů je značný. 66 % respondentů, kteří nabídku GS obdrželi, ji alespoň v některých případech přijali.⁴⁷

Výsledky průzkumu naznačily, že míra povědomí o problematice GS může odrážet stupeň dosaženého vzdělání. Podrobnější testování závislosti jednotlivých charakteristik respondentů přesahuje rozsah diplomové práce.

K tomu, abychom zjistili, zda respondenti vědí, co přesně znamená GS, byla v dotazníku předložena tvrzení o GS a respondent měl vybrat to, které je podle něj nejspравnějš́í. Zde uvažujeme všechny respondenty, kteří vybírali nejspравnějš́í tvrzení o GS, bez ohledu na to, zda termín GS znali, či nikoli. Nejvíce respondentů vybralo tvrzení, ve kterém bylo mimo jiné uvedeno, že s GS musí souhlasit pacient a zároveň musí být schválena lékařem. Na konci dotazníku jsme se respondentů zeptali zvlášť na to, zda s GS musí souhlasit pacient a zvlášť zda s GS musí souhlasit lékař. Tři čtvrtiny respondentů se shodly, že ke GS musí mít lékárník souhlas pacienta. Téměř 40 % respondentů uvedlo, že ke GS musí dát souhlas i jejich lékař. To přibližně odpovídá i tvrzením o GS, která respondenti označili jako nejspравnějš́í. Ve výběru nejspравnějš́ích tvrzení o GS nevědělo pouze 16 % respondentů, ale v případě, kdy jsme se ptali jednotlivě, zda musí mít lékárník pro GS souhlas lékaře, nevěděla až jedna třetina respondentů. Z toho je zřejmé, že respondenti dokážou lépe vybrat odpověď v případě, že je zahrnuta v delším tvrzení, na rozdíl od konkrétních otázek. Tato situace ukazuje na skutečnost, že pacient si není zcela jistý, co přesně GS znamená.

Pokud uvažujeme pouze respondenty, kteří o GS někdy v minulosti slyšeli, pak i v tomto případě většina respondentů vybírala tvrzení, že se záměnou musí souhlasit pacient i jeho lékař. I přesto, že většina respondentů bez ohledu na vzdělání uvedla jako nejspравnějš́í právě toto tvrzení, u vysokoškolsky vzdělaných respondentů byla situace poněkud odlišná. Vysokoškolsky vzdělaní respondenti označili jako nejspравnějš́í toto tvrzení a zároveň se stejnou četností uvedli jako nejspравnějš́í tvrzení, že s GS musí souhlasit pouze pacient.

Téměř 58 % respondentů navštěvovalo obvykle soukromou lékárnu nebo „řetězcovou“ lékárnu. Nemocniční lékárnu navštěvovalo 18 % respondentů. Ostatní respondenti neznali typ lékárny, kterou navštěvují, nebo žádnou lékárnu nepreferovali. Důvodem, proč tak málo respondentů navštěvovalo nemocniční lékárnu, je skutečnost, že v blízkosti pracoviště praktické lékařky, kde byla data sbírána, jsou lékárny soukromé a lékárny součástí sítě lékáren.

Podle průzkumu bylo zjištěno, že nejčastěji byla GS nabízena respondentům, kteří navštěvovali „řetězcovou“ lékárnu, a to v obou případech, na které bylo dotazováno. Tedy ať už byl předepsaný LP v lékárně k dispozici, či nikoli. Naopak nejméně lékárníci nabízeli GS respondentům v nemocniční lékárně. Častěji pak lékárníci, bez ohledu na typ lékárny, nabízeli respondentům záměnu LP v případě, že předepsaný LP nebyl v lékárně k dispozici. Důvodem mohla být nedostupnost předepsaného LP na trhu, případně skutečnost, že pacient nechtěl, nebo si nemohl dovolit čekat na svůj LP, než bude v lékárně po objednání k dispozici.

Podle tabulek 24 a 25 byla nejčastějšími LP, která respondenti uváděli jako zaměněné v minulém roce, LP na kardiovaskulární onemocnění a LP na terapii dyslipidemií. Důvodem může být pravděpodobně to, že LP na tato onemocnění jsou v ČR registrována již dlouhou dobu, tudíž je na trhu i mnoho generických LP a GS u těchto skupin LP není ve většině případů riziková. Tato otázka byla otevřená, z toho důvodu je možné, že si někteří pacienti nemuseli přesně vzpomenout, který LP jim byl zaměněn.

Jeden z respondentů uvedl, že mu byla zaměněna Tarka za dva jiné LP, jejichž názvy neuvedl. Tarka je kombinovaný LP, který obsahuje dvě účinné látky ze skupiny ACEi a BKK. Tato kombinace účinných látek se používá pro léčbu AH.⁴⁹ Vzhledem k tomu, že biologická dostupnost účinných látek v kombinovaných LP a v LP, které obsahují pouze jednu účinnou látku, se může významně lišit, nemusí být v tomto případě provedení GS vhodné, zvláště u této konkrétní pacientky, která kromě AH trpěla i DM, navíc pacientce bylo 70 let. Vzhledem k vyššímu věku je možné, že pacient dostatečně nepochopí záměnu LP a může dojít k duplicitě léčby. U těchto starších polymorbidních pacientů, není GS doporučována převážně z hlediska adherence pacienta k léčbě. V momentě, kdy pacientka bude užívat místo jednoho LP dva jiné LP, může být riziko non-adherence vyšší. Je tedy otázkou, zda je v tomto konkrétním případě lékárníkovou prioritou ušetřit pacientovy náklady na léčbu. Vzhledem k období, kdy byla data sbírána, však můžeme s nejvyšší pravděpodobností předpokládat, že lékárník tuto GS provedl z důvodu nedostupnosti LP Tarka na trhu. Podle dalších odpovědí této respondentky je zřejmé, že se lékárník o její zdravotní stav zajímal, než ji LP zaměnil.⁴⁹

Z LP, které obsahují účinné látky, u kterých se GS nedoporučuje, uvedli respondenti přípravek Euthyrox, který obsahuje levothyroxin pro léčbu hypotyreózy. Všichni tito respondenti uvedli, že se lékárník před výdejem generického LP nikdy neradí s lékařem, tudíž možnost, že lékárník GS provedl po dohodě s ošetřujícím lékařem respondenta, můžeme vyloučit, případně můžeme předpokládat, že respondent nezaznamenal, že by se lékárník s lékařem radil.^{50.}

GS není doporučována také u některých typů lékových forem. Jeden respondent uvedl, že mu byl zaměněn LP Apo-Diclo, který obsahuje diklofenak. Tato účinná látka se ve většině LP objevuje v lékových formách s řízeným uvolňováním (retardované, enterosolventní). Přípravky s řízeným uvolňováním nejsou běžně doporučovány pro GS. Když se v tomto konkrétním případě lékárník přesto rozhodl LP, ve kterém je účinná látka v enterosolventní lékové formě, zaměnit, musel být opatrný, aby správně zvolil pro záměnu LP se stejnou lékovou formou.^{51.}

Další respondentka uvedla záměnu Anopyrinu za Stacyl. Zde se nabízí otázka, proč lékárník tuto záměnu provedl. Anopyrin obsahuje kyselinu acetylsalicylovou v lékové formě s běžným uvolňováním, zatímco léková forma LP Stacyl je enterosolventní.^{52,53.}

Prodlouženou lékovou formu obsahují i LP Omnic Tocas a Tanyz, které respondenti také uvedli jako zaměněné. V tomto případě můžeme usuzovat, že GS lékárník provedl proto, že dostupnost LP Tanyz na trhu v době sběru dat kolísala.^{54, 55.}

Ne vždy musí být vhodná GS u bisoprololu. Bisoprolol je léčivá látka ze skupiny BB. Jestliže není lékárníkovi indikace BB známa, pak by GS provádět neměl. V tomto případě, vzhledem k ostatním odpovědím respondenta, můžeme uvažovat, že lékárník GS provedl po poradě s lékařem, případně zjistil zdravotní stav přímo od pacienta.^{56.}

Jedna respondentka uvedla, že jí byla zaměněna antikoncepce Leverette za antikoncepci Sunya. Obě antikoncepce mají rozdílné složení účinných látek. Z osobního názoru na GS respondentky („je to v pořádku - jelikož zaměnit léky může pouze doktor, nejlépe ví, jaký lék je pro pacienta nej kvalitnější“) je pravděpodobné, že respondentka GS nepochopila.

Další respondent uvedl, že mu byl za poslední rok zaměněn LP Penbene za LP Dalacin. Tyto dva LP mají účinné látky ze skupiny antibiotik, avšak každý obsahuje chemicky i spektrem účinku odlišnou účinnou látku. Z tohoto důvodu nelze provést jejich vzájemnou záměnu. Předpokládáme, že respondent pouze špatně uvedl názvy LP, nebo nepochopil GS.^{57, 58.}

Více než polovina respondentů, kteří vyplnili dotazník, byla polymorbidní. Z průzkumu bylo možné zjistit, zda právě u těchto pacientů je lékárník opatrnější a zda se u těchto

respondentů lékárník zajímá o jejich zdravotní stav při výdeji generického LP. U 33 těchto respondentů lékárník jejich zdravotní stav alespoň občas zjišťoval, než jim vydal generický LP. Naopak čtyři tito polymorbidní respondenti uvedli, že se jich lékárník před výdejem levnějšího generického LP nikdy nezeptal na jejich zdravotní stav. U respondentů, kteří trpěli pouze jedním onemocněním, zjišťoval lékárník jejich zdravotní stav ve 20 případech a v 37 případech nezjišťoval lékárník zdravotní stav nikdy. Je velmi pozitivním zjištěním, že lékárník byl u polymorbidních respondentů při výdeji generického LP opatrnější a zjistil si ve většině případů respondentův zdravotní stav. Naopak u respondentů trpících pouze jedním onemocněním lékárník většinou zdravotní stav nezjišťoval.

Když se zaměříme na respondenty starší 70 let, zjistíme, že u nich lékárník není obezřetnější při GS oproti ostatním respondentům. Přesto však právě u těchto starších pacientů by měl být lékárník před výdejem alternativního LP opatrnější, nejen kvůli tomu, že právě u těchto pacientů mohou být věkem podmíněné změny ve farmakokinetice a farmakodynamice, ale i proto, že pacientovy kognitivní funkce mohou být narušeny, tudíž může špatně GS rozumět a může docházet k již výše zmíněným problémům, jako je duplicita apod. V případě, že pacient navštěvuje obvykle stejnou lékárnou a lékárník se rozhodne GS provést, měl by využít možnost dohledání historie vydaných LP konkrétnímu pacientovi. V opačném případě, tedy pokud pacient nenavštěvuje stejnou lékárnou často a lékárník tedy nezná historii vydávaných LP, by měl lékárník raději vydat předepsaný LP, i na úkor větších výdajů pro pacienta.

Z osmi (3 %) respondentů, kteří uvedli, že pozorovali NÚ při užívání zaměněného LP, pouze tři z nich konzultovali tyto NÚ s lékařem. Nejčastějšími uváděnými NÚ spojených s užíváním generického LP byla alergie a vyrážka, které se dají předpokládat v případě pacientovy přecitlivělosti na některou pomocnou látku, kterou jejich předepsaný LP neobsahoval. Je však důležité myslet na to, že zmíněné NÚ nemusely souviset s podáváním zaměněného generického LP a jednalo se pouze o souhru náhod. Je i v zájmu pacienta, aby případné problémy související s užíváním LP vždy posoudil odborník. A případně se ve spolupráci s pacientem podílel na spontánním hlášení NÚ.

U 43 respondentů byla GS jejich LP zakázána lékařem. Je otázkou, proč téměř 30 % respondentů nebyl důvod pro zákaz GS vysvětlen. Vzhledem k tomu, že tito respondenti důvod, který by objasňoval zákaz GS, nezjišťovali, ukazuje tato situace na fakt, že pacient vkládá veškerou důvěru v lékaře. Jestliže nebyl konkrétní důvod pro záměnu a lékař GS přesto zakázal, pak i tento faktor přispívá k nedostatečnému povědomí pacientů o GS.

Důvodů, proč GS v ČR není tak často prováděna, jako v některých jiných zemích EU, kupříkladu ve Finsku, Francii, nebo Německu, kde je lékárníkovou povinností nabídnout pacientovi levnější generický LP, může být několik.⁵⁹ Jedním z nich může být nemožnost lékaře zjistit, jaké LP byly jeho pacientovi zaměněny. Pokud pacient nenavštěvuje stejnou

lékárně, pak tuto možnost nemá ani lékárník. Z tohoto důvodu pak může docházet k častému zaměňování LP. Tomuto problému lékař může zamezit zákazem GS na receptu. I tato situace se objevila v dotazníku. Jedna z respondentek uvedla, že lékař zakázal záměnu jejich LP z důvodu „špatných výsledků“. Dalším možným důvodem, proč u nás není GS tolik využívána, je stále se snižující cena LP. Navíc rozdíly v cenách některých generických LP nejsou nijak markantní.⁵⁹

Vzhledem k malému nereprezentativnímu vzorku respondentů, které ošetřovala stejná praktická lékařka, nepravidelné době sběru dat a nemožnosti verifikace některých údajů od respondentů, nelze prezentované výsledky zobecňovat a je třeba provést rozsáhlejší šetření.

7 Závěr

Výsledky této diplomové práce ukázaly, že ačkoli je GS v ČR prováděna již osm let, informovanost respondentů (pacientů) o této problematice není zdaleka optimální. Způsobeno to může být jak pasivitou a neznalostí ze strany pacientů, tak to může souviset s nedůvěrou a obavami ze strany lékařů nebo neaktivním přístupem ze strany lékárníků.

Respondenti, kteří uvedli, že se GS setkali již v minulosti, definovali nejčastěji GS jako záměnu, která je možná pouze v případě, že alternativní LP obsahuje stejnou léčivou látku jako předepsaný LP, má stejnou cestu podání (ústí, rektálně, lokálně na kůži apod.), stejnou lékovou formu, při výdeji v lékárně musí být vždy schválena lékařem a pacient s touto záměnou souhlasí. Znamená to tedy, že lékař je stále vnímán jako hlavní autorita pacientovy léčby, a to i při výdeji LP. I přestože respondenti souhlasili s tvrzením, že zaměněný LP má stejné složení a je stejně účinný a bezpečný jako předepsaný LP, mohou mít lékárníci problém pacientovi vysvětlit, že se nemusí GS obávat. Pozornost je tedy nutné věnovat edukaci pacientů a přitom však neopomenout ani zdravotníky, mezi kterými koluje řada mýtů. Zároveň je také důležité, aby lékárník byl při výdeji LP aktivnější, důkladně pacientům vše popsal a vysvětlil a ukázal tím, že je odborníkem ve svém oboru a LP rozumí přinejmenším stejně dobře jako ošetřující lékař pacientů.

I přesto, že data získaná z dotazníku, byla limitována nízkým počtem zúčastněných respondentů, nepravidelnou dobou sběru dat, oslovením pacientů pouze jedné praktické lékařky a nemožností ujistit se, zda jsou údaje, které respondenti uváděli správné, se podařilo cíle této diplomové práce splnit.

Vzhledem k těmto výše zmíněným limitům práce by bylo vhodné, aby na tento průzkum navázala studie, která by analyzovala větší soubor respondentů. To by umožnilo získat reprezentativnější výsledky.

8 Seznam tabulek

Tabulka 1: Základní informace z průvodního dopisu.....	28
Tabulka 2: Věk dotázaných R.....	29
Tabulka 3: Rozdělení R podle nejvyššího dosaženého vzdělání s ohledem na pohlaví (D = 258)	30
Tabulka 4: Rozdělení R podle rodinného stavu (D = 258)	30
Tabulka 5: Rozdělení R podle velikosti bydliště (D = 258).....	31
Tabulka 6: Rozdělení R podle počtu osob ve společné domácnosti (D = 258).....	32
Tabulka 7: Rozdělení R podle měsíčního příjmu domácnosti (D = 258)	33
Tabulka 8: Rozdělení R podle spokojenosti s měsíčním příjmem domácnosti (D = 258)	33
Tabulka 9: Rozdělení R podle statusu (D = 258)	34
Tabulka 10: Rozdělení R podle toho, zda obvykle navštěvují stejnou lékárnu (D = 258)	35
Tabulka 11: Rozdělení R podle typu lékárny, kterou navštěvují (D = 258)	35
Tabulka 12: Rozdělení R podle typu lékárny, kterou obvykle navštěvují s ohledem na jejich status (D = 258)	36
Tabulka 13: Rozdělení R podle toho, zda o možnosti GS slyšeli v minulosti (D = 258).....	36
Tabulka 14: Rozdělení R podle toho, zda o možnosti GS slyšeli v minulosti s ohledem na pohlaví (D = 258)	37
Tabulka 15: Rozdělení R podle toho, kde o GS slyšeli (D = 258)	37
Tabulka 16: Rozdělení R podle toho, jak by definovali GS (D = 258).....	38
Tabulka 17: Rozdělení R podle toho, jak by definovali GS s ohledem na vzdělání (D = 258)	39
Tabulka 18: Rozdělení všech R podle míry souhlasu s jednotlivými tvrzeními (D = 258)	40
Tabulka 19: Rozdělení R, kteří již o GS slyšeli, podle míry souhlasu s jednotlivými tvrzeními (D = 258)	41
Tabulka 20: Rozdělení R podle toho, zda se ptají lékaře při předepisování/ v lékárně při výdeji na LP s nejnižším doplatkem (D = 258)	42
Tabulka 21: Rozdělení R podle toho, zda se ptají lékaře při předepisování na LP s nejnižším doplatkem s ohledem na jejich status (D = 258)	42
Tabulka 22: Rozdělení R podle toho, zda se ptají v lékárně při výdeji LP na LP s nejnižším doplatkem s ohledem na status (D = 258)	43
Tabulka 23: Rozdělení R podle toho, zda přijali nabídku lékárníka vydat alternativní LP (D = 258)	45
Tabulka 24: Zaměněné léčivé přípravky, které R uvedli	46
Tabulka 25: Rozdělení R podle toho, zda se jich lékárník ptá na jejich zdravotní stav, než jim vydá alternativní LP (D = 258)	47
Tabulka 26: Rozdělení R podle toho, zda se jejich lékárník radí s lékařem před vydáním alternativního LP (D = 258).....	47
Tabulka 27: NÚ, které pozorovali R při užívání alternativního LP (D = 8)	50
Tabulka 28: Rozdělení R podle toho, s kým by NÚ spojené s GS řešili (D = 258)	50

Tabulka 29: Rozdělení R podle jejich názoru na to, od koho lékárník musí mít souhlas, chce-li provést GS (D = 258)	51
Tabulka 30: Rozdělení R podle jejich názoru na to, zda může lékař GS zakázat (D = 258) ..	51
Tabulka 31: Rozdělení R podle jejich zkušenosti se zákazem GS od lékaře (D = 258)	52
Tabulka 32: Důvody, proč lékař zakázal GS u respondentových LP (D = 42)	52

9 Seznam grafů

Graf 1: Rozdělení R podle toho, zda jim lékárník nabízí alternativní LP, pokud předepsaný LP <u>není v lékárně k dispozici</u> (D = 258).....	44
Graf 2: Rozdělení R podle toho, zda jim lékárník nabízí alternativní LP i přesto, že předepsaný LP <u>je v lékárně k dispozici</u> (D = 258).....	44
Graf 3: Rozdělení R podle toho, zda jim byly za poslední rok zaměněny jejich LP (D = 258).....	45
Graf 4: Rozdělení R, kteří obdrželi alternativní LP, podle toho, zda lékárník zjišťuje jejich zdravotní stav, než jim vydá alternativní LP (D = 75).....	48
Graf 5: Rozdělení R, kteří obdrželi alternativní LP, podle toho, zda se jejich lékárník radí s lékařem, než jim vydá alternativního LP (D = 75).....	48
Graf 6: Rozdělení R podle toho, zda při užívání alternativního LP pozorovali NÚ (D = 258).....	48

10 Použitá literatura

-
- ¹ Maly J, Dosedel M, Kubena A, Vlcek J. Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Pol Pharm.* 2013 Sep-Oct;70(5): 923-31
- ² Dosedel M, Maly J, Kubena A, Vlcek J. Opinion of Czech general practitioners on generic drugs and substitution. *Cent Eur J Med.* 2014 Dec; 9(6): 830-838.
- ³ Mayer O. Originální lék versus generikum. *Interní Med.* 2012; 14(10): 396–398
- ⁴ SÚKL. Generické léčivé přípravky. *Farmakoterapeutické informace.* 1/2012: 1-4
- ⁵ Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
- ⁶ What Are Generic Drugs?. [Internet]. 2015 June 19. [cited 2016 January 15]. Available from:
www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm144456.htm
- ⁷ Questions and answers on generic medicines. [Internet]. 2012 November 22. [cited 2016 July 15]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC50012382.pdf
- ⁸ EMA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). [Internet]. 2010 January 20. [cited 2016 July 12]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- ⁹ Zákon č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů
- ¹⁰ Vyhláška č. 84/2008 Sb. Vyhláška o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky

¹¹ Vyhláška č. 54/2008 Sb. Vyhláška o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů

¹² What's the difference between brand-name and generic prescription drugs? [Internet]. 2004 December 13. [cited 2016 January 15]. Available from: <http://www.scientificamerican.com/article/whats-the-difference-betw-2004-12-13/>

¹³ International Nonproprietary Names. [Internet]. 2016 June 14. [cited 2016 June 20]. Available from: extranet.who.int/tools/inn_online_application/

¹⁴ Databáze léků. Ibalgin 200 [Internet]. 2016 July 19. [cited 2016 July 21]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0100014>

¹⁵ Databáze léků. Brufen 400 [Internet]. 2016 July 19. [cited 2016 July 21]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0203022>

¹⁶ Seifert B a spol. Originální léky vs. generika. Infolisty 02/2014: 1-2

¹⁷ Základní informace pro žadatele o registraci léčivého přípravku. [Internet]. 2012 December 4. [cited 2016 January 17]. Available from: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-zadatele-o-registraci>

¹⁸ Suchopár J. Originály, generika a generická substituce. Alergie 2/2014: 81-85

¹⁹ Overview of Clinical Trials. [Internet]. [cited 2016 January 15]. Available from: <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx>

²⁰ Jennifer L. Drug Bioavailability. [Internet]. 2016 April. [cited 2016 May 7] Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability>

²¹ Vetchý D, Frýbortová K, Rabišková M, Daněčková H. Bioekvivalenční studie léčivých přípravků v České republice. Čas. Lék. čes. 2007; 146: 431-433

²² Andrade C. Bioequivalence of generic drugs: a simple explanation for a US Food and Drug Administration requirement. J Clin Psychiatry. 2015 Jun;76(6): 742-4.

²³ What is Bioavailability and Bioequivalence? [Internet]. [Cited 2016 July 25]. Available from: http://www.bpac.org.nz/BPJ/2009/generics/docs/bpjse_generics_bio_pages_4-8.pdf

²⁴ Vetchý D, Vetchá M. Biosimilars – podobné biologické léčivé přípravky. Remedica 2010; 20: 74–77.

²⁵ Slíva J. [What are biosimilars and what do they bring to us?]. VnitrLek. 2015 Feb;61(2):143-5.

²⁶ What Are "Biologics" Questions and Answers. [Internet]. 2015 May 8. [cited 2016 July 11]. Available from: www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133077.htm

²⁷ Biosimilars: co by měli pacienti zvážit? - stanovisko EULAR. [Internet]. 2015 November 5. [cited 2016 July 10]. Available from: <http://www.revmaliga.cz/node/635>

²⁸ European public assessment reports. [Internet]. [cited 2016 July 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit

²⁹ Krämer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. J Endocrinol Invest. 2008 May;31(5): 479-88.

³⁰ Suchopár J. Originální a generické léčivé přípravky, biologická a biologickým lékům podobná léčiva (biosimilars) a nebiologická komplexní léčiva. Remedica 2015; 25: 364-369

³¹ Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. Klin FarmakolFarm 2014; 28(1): 14-18.

³² Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. Bioanalysis. 2013 Mar;5(5):561-74.

³³ Wadhwa M, Knezevic I, Kangb, Thorpe R. Immunogenicity assessment of biotherapeutic products: An overview of assays and their utility. September 2015.

³⁴ Kes P, Mesar I, Bašić-Jukić N, Rački S. [What doctors need to know about biosimilar medicinal products?]. Acta Med Croatica. 2014 Apr;68(2): 201-5.

-
- ³⁵ Skoupá J. Farmakoekonomika biologické léčby ve světle „biosimilars“. *Klin FarmakolFarm* 2014; 28(1): 23–25
- ³⁶ Hwang HG, Kim KJ, Lee SH, Kim CK, Min CK, Yun JM, Lee SU, Son YJ. Recombinant Glargine Insulin Production Process using *Escherichia coli*. *J Microbiol Biotechnol*. 2016 Jun 30. doi: 10.4014/jmb.1602.02053.
- ³⁷ Chertow GM, Liu J, Monda KL, Gilbertson DT, Brookhart MA, Beaubrun AC, Winkelmayer WC, Pollock A, Herzog CA, Ashfaq A, Sturmer T, Rothman KJ, Bradbury BD, Collins AJ. Epoetin Alfa and Outcomes in Dialysis amid Regulatory and Payment Reform. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 25. pii: ASN.2015111232
- ³⁸ Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs*. 1994 Nov;48(5):731-60.
- ³⁹ Goa KL, Wagstaff AJ. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs*. 1998 Mar;9(3): 235-60.
- ⁴⁰ Alldred A. Etanercept in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Jul;2(7): 1137-48.
- ⁴¹ Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8): 645-60.
- ⁴² Hausteijn R, Millas CH a spol. Saving money in the European health care systems with biosimilars Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2012;1(3-4): 120-6.
- ⁴³ Gregorová J, Kotlářová L. Generická substituce z pohledu lékárníka, nejen u aminopenicilinu. *Edukafarm* 2/2009: 16-18
- ⁴⁴ GenericDrugs: Answers to Common Questions. [Internet]. [Cited 2016 August 1]. Available from: <http://www.webmd.com/healthy-aging/guide/generic-drugs-answers-to-common-questions>
- ⁴⁵ Baumgärtel Ch. Myths, questions, facts about generic drugs in the EU. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2012;1(1):34-8.
- ⁴⁶ Caren J, Urman M. Pros and Cons of Generic Drugs [Internet]. 2014 July 30. [Cited 2016 August 1]. Available from: <http://www.cormedicalgroup.com/heart-health-blog/generics>

-
- ⁴⁷ Novotná J. Generické přípravky a generická substituce z pohledu pacienta I. [Generic drugs and generic substitution from the patient perspective I.] [master's thesis] Hradec Králové (Czechia): Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta [Charles University, Faculty of Pharmacy]; 2015. 32-61. Czech
- ⁴⁸ Český statistický úřad. Veřejná databáze. [Internet]. 2016 August 29. [Cited 2016 August 29]. Available from: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/>
- ⁴⁹ Databáze léků. Tarka 180/2 MG TBL. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0185638>
- ⁵⁰ Databáze léků. EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0097186>
- ⁵¹ Databáze léků. APO-DICLO 50 MG. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0107918>
- ⁵² Databáze léků. STACYL 100 MG ENTEROSOLVENTNÍ TABLETY. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0188848>
- ⁵³ Databáze léků. ANOPYRIN 100 MG. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0125114>
- ⁵⁴ Databáze léků. OMNIC TOCAS 0,4. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0014499>
- ⁵⁵ Databáze léků. TANYZ. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0051822>
- ⁵⁶ Databáze léků. BISOPROLOL MYLAN 10 MG. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0158711>
- ⁵⁷ Databáze léků. PENBENE 1 000 000. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0049513>
- ⁵⁸ Databáze léků. DALACIN C. [Internet]. 2016 August 20. [cited 2016 August 29]. Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0049513>
- ⁵⁹ Generická preskripce a substituce v přehledu 2. [Internet]. 2012 May 20. [Cited 2016 August 30]. Available from: <http://lekarenstvi.apatykar.info/rady-tipy/clanek-2029/>