Leki odtwórcze a oryginalne

Original versus generic drugs

prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewa[1], dr n. med. Przemysław Adamczyk[2]

[1] Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej, Specjalistyczny Szpital Miejski w Toruniu

[2] Katedra Medycyny Regeneracyjnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Lek oryginalny wprowadzany na rynek farmaceutyczny jest nową substancją chemiczną z zastrzeżonym prawem patentowym, składem chemicznym oraz nazwą. Jego wprowadzenie na rynek musi być poprzedzone długoletnimi pracami badawczymi, jak również badaniami klinicznymi I, II i III fazy.

Odtwarzanie leków oryginalnych dostępnych w obrocie farmaceutycznym jest popularną praktyką na całym świecie, stosowaną szeroko przez przemysł farmaceutyczny i popieraną przez rządy wielu państw. Leki generyczne wprowadza się na rynek nie tylko w Polsce, bowiem na przykład w Danii stanowią one 65%, a w Holandii 48% wszystkich stosowanych leków. W Polsce blisko 65% leków sprzedawanych w aptekach to leki odtwórcze i jest to kwotowo jeden z największych rynków takiego typu leków w Europie. Należy pamiętać, że taka polityka wynika z określonych założeń finansowych wielu rządów, również państw wysoko uprzemysłowionych, a w państwach o niskim PKB jest jedyną drogą do zapewnienia chorym nowoczesnego leczenia.

W Europie za wprowadzenie na rynek zamienników leków oryginalnych odpowiada Europejska Agencja do spraw Leków w przypadku rejestracji w procedurze centralnej bądź agendy regionalne w przypadku wprowadzenia leku jedynie na rynek danego kraju. Producent leku generycznego nie jest zobowiązany do przedstawienia organowi rejestrującemu dokładnych badań przedklinicznych ani klinicznych, a jedynie do ustalenia tzw. biodostępności leku odtwórczego. Ma to wymiar zarówno ekonomiczny, bowiem badania przedkliniczne i kliniczne wymagają wysokich nakładów finansowych, jak i etyczny, ponieważ nie ponawia się badań tych samych leków, porównując je z innymi substancjami bądź placebo.

Lek odtwórczy musi zawierać taką samą substancję aktywną i w takiej samej ilości oraz powinien być podawany tą samą drogą co lek oryginalny. Wykazanie identyczności składu chemicznego substancji aktywnej preparatu oryginalnego i odtwórczego zwykle nie nastręcza zbyt wielu trudności, w przeciwieństwie do próby określenia biorównoważności oraz identycznego efektu terapeutycznego obu leków [1]. Jest to zwykle dużo trudniejsze, a w niektórych sytuacjach praktycznie niemożliwe, bowiem efekt terapeutyczny zależy często od wielu czynników, których wspólne znaczenie nie może być określone. Dlatego też do rejestracji wystarcza określenie tzw. biorównoważności z lekiem oryginalnym. Zgodnie z definicją Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych badanie biorównoważności jest testem klinicznym mającym wykazać, że w osoczu człowieka po przyjęciu jednej dawki leku (oryginalnego lub generycznego) przez ten sam okres znajduje się ta sama ilość substancji czynnej. Jest to ocena znacznie skrócona i prostsza w porównaniu ze sposobem rejestracji leku oryginalnego.

Metodyka badania biodostępności w Unii Europejskiej oparta jest na wytycznych Europejskiej Agencji do spraw Leków z 2001 r. Stanowią one, że badanie powinno być wykonane w grupach (co najmniej 12-osobowych) i powinno mieć charakter badania skrzyżowanego, co oznacza, że lek badany oraz lek oryginalny są przyjmowane w dwóch grupach ochotników, przy czym lek badany jest przyjmowany najpierw w grupie A, a następnie w B, zaś lek oryginalny – najpierw w grupie B, a następnie w A. Oznacza to, że wszyscy uczestnicy badania otrzymają oba leki w trakcie całego badania. Ochotnicy powinni być zdrowi, dobrani wiekowo (18–55 lat), o średniej masie ciała, niepalący i nieużywający alkoholu. Wszystkie czynniki zewnętrzne mogące mieć wpływ na badanie należy wyeliminować.

Dopuszczalna różnica we wchłanianiu (biodostępności) między lekiem oryginalnym a generycznym nie może przekroczyć 20%, co z grubsza obejmuje zarówno potencjalne różnice we wchłanianiu między lekiem odtwórczym i oryginalnym, jak i wielkość zmienności wewnątrzosobniczej. Wydaje się, że pewien rozrzut wyników porównania obu leków jest nieunikniony, jednakże otwarte pozostaje pytanie, czy zakres ± 20% nie jest zbyt szeroki i czy nie ma wpływu na efekt terapeutyczny. W praktyce klinicznej szeroko stosuje się leki o bardzo wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna, cyklosporyna, fenytoina czy lewotyroksyna), tak więc różnice ± 20% w ich przypadku mogą mieć istotne znaczenie i skutkować brakiem efektu terapeutycznego bądź efektem toksycznym w przypadku przedawkowania [2].

Copyright © Medical Education. Wszelkie prawa zastrzeżone. Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Biodostępność leku oryginalnego i odtwórczego może być różna także z powodu rodzaju substancji pomocniczych zastosowanych w obu lekach. Substancje te z zasady nie mogą zmieniać efektu biologicznego leku, gdyż są jedynie nośnikiem, za pomocą którego lek dociera do tkanek docelowych. Mogą one wpływać na trwałość substancji czynnej oraz na miejsce i długość czasu wchłaniania. Dlatego też z powodu obecności określonych substancji pomocniczych wpływ identycznej substancji w leku oryginalnym i odtwórczym na organizm może być zgoła różny.

Warto również zauważyć, że producenci leków generycznych uciekają się do różnego typu modyfikacji substancji czynnej, dzięki czemu mogą na przykład uzyskać jej większą stabilność czy też wchłanialność. Znaczenie może mieć również optymalizacja opłacalności, bowiem forma niektórych związków chemicznych wpływa na koszt ich syntezy. Właśnie dlatego substancje o charakterze kwasów są niekiedy zamieniane w ich sole bądź jedna sól jest zamieniana w inną. Takie odmienności dwóch leków, oryginalnego i odtwórczego, mogą mieć znaczenie kliniczne, bowiem może to na przykład powodować zmianę ich właściwości z hydrofobowych na hydrofilowe, a co za tym idzie – wpływać na szybkość wchłaniania i działanie na tkanki docelowe. Tego typu modyfikacje chemiczne są zgodne z zasadami Unii Europejskiej, ale w Stanach Zjednoczonych Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) uniemożliwia je, uważając, że w ten sposób tworzona jest nowa substancja, która wymaga osobnego i indywidualnego procesu rejestracyjnego z badaniami przedklinicznymi i klinicznymi. Według FDA 20% leków generycznych na rynku amerykańskim nie można uznać za równoważne i dlatego nie mogą być one stosowane zamiennie w praktyce klinicznej [3].

Należy również pamiętać, że powszechna opinia o wielu produktach farmaceutycznych często przygotowywana jest jedynie na podstawie doniesień kongresowych i zjazdowych (nie podlegają one tak wnikliwej ocenie merytorycznej jak prace publikowane i nie są recenzowane). Dokładne dane na temat porównania leków oryginalnych i generycznych są trudno dostępne. Dodatkową trudnością jest też przedstawianie w argumentacji prac naukowych, w których wykorzystywane są jedynie wyniki badań *in vitro*. Jak wiadomo, wynik *in vitro* może być korzystny przy obecności silnych efektów ubocznych obserwowanych w praktyce leczniczej, czego przykładem mogą być wszechstronnie, wydawałoby się, przebadane preparaty oryginalne, np. Vioxx i Talidomid. Co równie oczywiste, badania *in vitro* służą tylko do opisywania mechanizmów molekularnych i nie należy ich używać w odniesieniu do praktyki klinicznej. Po zastosowaniu leku generycznego może wystąpić zupełnie inna odpowiedź kliniczna niż po leku oryginalnym, mimo ich równoważności biologicznej, co podważa wiarygodność badania równoważności biologicznej bez badań klinicznych [4].

Warto również zauważyć, że podczas badania biorównoważności wykorzystuje się młodych, zdrowych ochotników, zaś grupą docelową leku są często osoby w podeszłym wieku z licznymi chorobami towarzyszącymi. Wydaje się, że nie zawsze można przenieść wyniki z grupy pacjentów „modelowych" na docelową grupę chorych [5].

Obecnie Europejska Agencja do spraw Leków dopuszcza również do użytku substancje, które umieszczone są w różnego rodzaju systemach powolnego wchłaniania (zarówno jako implanty podskórne, jak i tabletki o powolnym wchłanianiu), uważając, że jeżeli lek oryginalny i lek generyczny zawierają tę samą substancję czynną, to niezależnie od wpływu innych czynników na wchłanianie (forma *depot*, *retard*, *slow release* itp.) są to takie same leki. Przeciwnego zdania jest FDA, która rozróżnia wpływ nośników na funkcje leku. Metaanaliza przeprowadzona przez Nickel i wsp. wykazała, że profil bezpieczeństwa związany z działaniem leków blokujących receptory α-adrenergiczne jest najwyższy dla tamsulosyny, a zamiana formy szybko wchłaniającej się na długo wchłaniającą się w przypadku doksazosyny nie zmienia istotnie profilu bezpieczeństwa [6].

Brakuje co prawda systematycznych badań na ten temat, ale istnieją opisy przypadków dotyczące niepowodzeń lub działań niepożądanych po zamianie leków. W praktyce klinicznej obserwuje się, że po zamianie leku oryginalnego na odtwórczy (w przypadku niektórych substancji) nawet 30% pacjentów odczuwa jej niekorzystne efekty i prosi o ponowną zamianę na lek oryginalny, choć wydaje się, że nie chodzi tutaj o zalety leku oryginalnego, a jedynie o efekt związany z zamianą [7].

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest publikowanie wyników badań porównawczych leków oryginalnych i generycznych. Niekorzystnym zjawiskiem jest niewielka liczba badań prezentujących negatywne wyniki zastosowania leków oryginalnych i generycznych. Prace badawcze zawierające takie wyniki mają mniejszą szansę na publikację, ponieważ jest mało pism publikujących wyniki negatywne („PLoS One", „The All-results Journals in Chem", „Journal of Nano Research", „PLoS Biology", „Journal in Negative Resultes in Biomedicine", „Journal of Pharmaceutical in Negative Results"). Inne pisma niechętnie drukują negatywne wyniki, ponieważ takie prace mają niski indeks cytowań. Z kolei naukowcy i lekarze niechętnie piszą prace o wynikach negatywnych, wychodząc z założenia, że nie mają one szansy na publikację, więc szkoda wysiłku i czasu. Również sponsor badań bardzo często nie jest zainteresowany publikowaniem wyników negatywnych i niekorzystnych. Brak równowagi między publikowaniem prac o wydźwięku pozytywnym a ukazywaniem się prac z negatywnymi wnioskami

stwarza sytuację, w której trudno zbudować obiektywny obraz rzeczywistości [8].

Z drugiej strony, korzyści farmakoekonomiczne ze stosowania leków odtwórczych są niezaprzeczalne. W krajach Unii Europejskiej roczne oszczędności dzięki zastosowaniu preparatów odtwórczych wynoszą mniej więcej 25 miliardów euro, zaś w Polsce rocznie budżet państwa oszczędza z tego powodu do 500 milionów złotych. Środki te mogą być przeznaczone na kontraktowanie dodatkowych świadczeń bądź szersze badania i profilaktykę zdrowotną, a w rezultacie – poprawić finansowanie ochrony zdrowia. Uważa się, że wykorzystywanie leków odtwórczych jest drogą umożliwiającą zastosowanie nowoczesnych związków chemicznych u wszystkich chorych i pozwala na leczenie licznej grupy mniej zamożnych pacjentów. Dzięki tym lekom zmniejsza się corocznie większa grupa pacjentów, którzy nie kupują leków z powodów ekonomicznych [9].

Dlatego przy wyborze preparatu należy uwzględnić również aspekt ekonomiczny, choć trzeba też pamiętać, że lek odtwórczy nie jest lekiem oryginalnym o znacznie obniżonej cenie, ale często innym niż on preparatem. Może więc charakteryzować się innymi niż lek oryginalny cechami, niemierzalnymi w teście biorównoważności.

WNIOSKI

1. Brak równowagi między badaniami pokazującymi wyniki negatywne a tymi prezentującymi wyniki pozytywne.
2. Brak badań klinicznych porównujących leki oryginalne z generycznymi, które byłyby finansowane ze źródeł zewnętrznych (np. programów rządowych).
3. Proces rejestracji leków generycznych wydaje się zbyt uproszczony, co może powodować trudność w wykryciu wielu różnic między lekiem oryginalnym a generycznym i bardzo ogranicza naszą wiedzę na temat leków.
4. Wiele nowoczesnych leków jest zbyt skomplikowanych, aby można je było porównywać tak prostą metodą, jak badanie biorównoważności.
5. Korzyści farmaekonomiczne ze stosowania leków odtwórczych są niezaprzeczalne. Umożliwiają one nowoczesne leczenie szerokiej grupy pacjentów, u której nie można zastosować preparatów oryginalnych z powodów ekonomicznych. Należy jednak pamiętać, że za leczenie pacjentów odpowiedzialny jest lekarz prowadzący i to on podejmuje decyzje terapeutyczne.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewa
Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej, Specjalistyczny Szpital Miejski w Toruniu
87-100 Toruń, ul. Batorego 17/19

Piśmiennictwo:

1. Fugh-Berman A., Dodgson S.J.: Ethical considerations of publication planning in the pharmaceutical industry. Open Med. 2008; 2: 121-124.
2. Fugh-Berman A.: How basic scientists help the pharmaceutical industry market drugs. PLoS Biol. 2013; 11(11): e1001716.
3. Meredith P.: Drug safety 1996; 15: 233-242.
4. Hugh-Berman A.: How basic scientists help the pharmaceutical industry market drugs. PLoS Biol. 2013; 11: 11.
5. Payette M., Grant-Kels J.M.: Brand name versus generic drugs: the ethical quandary in caring for our sophisticated patients while trying to reduce health-care costs: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2013; 31: 772-776.
6. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D.: A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int. J. Clin. Pract. 2008; 62(10): 1547-1559.
7. Gellad W.F., Donohue J.M., Zhao X. et al.: Brand-name prescription drug use among Veterans Affairs and Medicare Part D patients with diabetes: a national cohort comparison. Ann. Intern. Med. 2013; 16(159): 105-114.
8. Niho S., Yamanaka T., Umemura S. et al.: Renal toxicity caused by brand-name versus generic cisplatin: a comparative analysis. Jpn. J. Clin. Oncol. 2013; 43: 390-395.
9. Kwong W.J., Kamat S., Fang C.: Resource use and cost implications of switching among warfarin formulations in atrial fibrillation patients. Ann. Pharmacother. 2012; 46: 1609-1616.