

Lek innowacyjny (referencyjny) a generyczny

Oliwia Bachanek¹, Róża Czabak-Garbacz², Beata Kasprzyk-Kościk³, Jan Blacha⁴

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Lupa-Zatwarnicka

³ Oddział Rehabilitacji Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie
ordynator: dr n. med. Tomasz Saran

⁴ Klinika Ortopedii i Traumatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Mazurkiewicz

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 20.08.2013

Słowa kluczowe: lek oryginalny, lek innowacyjny, lek referencyjny, lek generyczny, lek odzwierciedlający, zamiennik.

Streszczenie

Drogie leki oryginalne nieraz zastępowane są, po upływie okresu ochrony patentowej, tańszymi odpowiednikami, zawierającymi zazwyczaj identyczną substancję czynną, ale różniące się składnikami pomocniczymi, wyglądem i sposobem wytwarzania. Nieraz generyki, mimo uznania ich za biorównoważne z lekami oryginalnymi, mogą też różnić się równoważnością terapeutyczną, szczególnie w przypadku chorych ze zmienioną farmakokinetyką w stosunku do zdrowych, młodych dorosłych. Dlatego każda decyzja o zamianie innowacyjnego farmaceutyku na jego zamiennik powinna być podjęta przez lekarza lub farmaceutę w aptece po przeanalizowaniu ewentualnych korzyści i uwzględnieniu ryzyka dla pacjentów, a zwłaszcza niemowląt, dzieci, ludzi starszych, kobiet w ciąży i okresie przedmiesiączkowym, ponadto mających zaburzenia wchłaniania, metabolizmu i wydalania, a także stosujących polifarmakoterapię.

Key words: original medicament, innovate medicament, imitative medicament, reference medicament, replacement.

Abstract

After expiration of the patent protection of expensive original drugs they usually are replaced by their cheaper analogues, which should contain the same active substance, but could differ in the excipients, appearance and manufacturing process. Sometimes generics, despite being declared bioequivalent with the original drug, could differ in the therapeutic equivalence, particularly in patients with altered pharmacokinetics in comparison to young, healthy adults. Therefore, any decision on the change of the original drug into generic should be made by the professional (doctor or pharmacist) after analysis of potential benefits and risk for patients, especially in case of newborns, children, elderly people, women in premenstrual period and pregnancy, humans with malabsorption and disorders of metabolism and excretion, as well as those who use polypharmacotherapy

Medycyna jest bezspornie uznawana za jedną z najlepiej prosperujących dziedzin współczesnej nauki. Sam przemysł farmaceutyczny rozwija się tak prężnie, że ponad 20% europejskich prac naukowo-badawczych to owoce jego działalności [1]. Wytwarzanie nowych specyfików, zarówno metodą syntezy chemicznej, jak i pozyskiwanych ze źródeł naturalnych bądź

z zastosowaniem biotechnologii [2], otwiera nowe możliwości terapeutyczne, pozwalając na skuteczniejszą profilaktykę, zmniejszenie inwazyjności stosowanego leczenia, spadek śmiertelności, skrócenie okresu niepełnosprawności, poprawę stanu zdrowia i jakości życia populacji, a także zwiększenie komfortu psychicznego chorych. Przynosi to korzyści nie tylko

poszczególnym jednostkom, lecz także całym systemom zdrowotnym, poprzez obniżenie całkowitych kosztów zapobiegania, terapii, w tym hospitalizacji oraz rehabilitacji.

Farmakoterapię zrewolucjonizowały leki innowacyjne, inaczej oryginalne, którymi według definicji Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Medycznych (EMA) są nowe substancje czynne lub udoskonalone postaci farmaceutyczne dotychczas stosowanych specyfików, a także ich nowe wskazania terapeutyczne [3].

W latach 40. XX wieku lekami innowacyjnymi były antybiotyki, w latach 50. i 60. – hydrokortyzon i inne glikokortykosteroidy, diuretyki tiazydowe, pierwsze leki hormonalne do kontroli urodzin, nowe antybiotyki, leki przeciwlękowe i przeciwdepresyjne [4]. W latach 70.–90. pojawiły się takie farmaceutyki, jak: antagoniści receptora H₂ (cytetydyna, ranitydyna) oraz inhibitory pompy protonowej (omeprazol), stosowane w leczeniu choroby wrzodowej; ponadto inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), wykorzystywane w terapii nadciśnienia tętniczego; immunosupresyjne inhibitory interleukiny 2 (IL-2), a także statyny i biofarmaceutyki, w tym erythropoetyna [3].

Obecnie w przygotowaniu jest ponad 700 leków i szczepionek, w tym ponad 130 przeciwko chorobom infekcyjnym z HIV/AIDS włącznie, około 120 do terapii RZS, 25 na osteoporozę, 20 na cukrzycę, depresję i astmę, 20 na chorobę Alzheimera i schizofrenię, 10 na chorobę Parkinsona, padaczkę i stwardnienie rozsiane oraz około 300 leków przeciw nowotworom [1].

Aby wprowadzanie na rynek nowych leków było opłacalne i nadal stanowiło siłę napędową rozwoju medycyny [5], ceny leków innowacyjnych muszą być relatywnie wysokie, ze względu na konieczność pokrycia kosztów nie tylko produkcji i promocji, lecz także patentów (kra-

jowych, europejskich lub światowych) oraz niezbędnych badań, zwykle trwających około 10 lat (a czasem i dłużej), przed wprowadzeniem ich do obrotu na rynku farmaceutycznym. Innowacyjny specyfik, wyłaniany najczęściej z grupy różnych związków chemicznych w kosztownych i pracochłonnych testach przesiewowych musi przejść najpierw fazę przedkliniczną (w której oceniane są jego właściwości fizykochemiczne oraz działanie obwodowe i ośrodkowe, wraz z badaniem toksyczności i wpływu na zdolności reprodukcyjne u zwierząt), a następnie dobrze zaprojektowane, randomizowane, prospektywne badania kliniczne [3] I, II i III fazy [4], na odpowiednio dużej populacji ochotników.

Zgodnie z prawem leki innowacyjne pozostają pod ochroną przez 20 lat (niekiedy wydłużonych o 5 lat [5, 6] w przypadku przedłużania się procedury patentowej), kiedy to twórca posiada na nie monopole. Gdy ten czas upłynie, mogą być wprowadzane ich zamienniki (generyki, leki generyczne, odtwórcze), które są tańsze [6], średnio o 20-80% [7]. Nie wymagają one przeprowadzania kosztownych ba-

dań przedklinicznych i klinicznych ze względu na dobrze poznane działanie zawartych w nich komponentów – lekami porównawczymi są w takim przypadku leki innowacyjne, zwane też lekami referencyjnymi.

Zamienniki muszą uzyskać pozytywną opinię odpowiednich organów – w Stanach Zjednoczonych Zarządu Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), w Europie – Europejskiej Agencji Leków (EMA), a w Polsce Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, które oceniają przede wszystkim substancję czynną i składniki pomocnicze, ponadto postać leku (tabletki, kapsułki, roztwór), a także drogę podania, trwałość (równoważność farmaceutyczną) i biodostępność (poziom substancji czynnej w osoczu krwi po podaniu takiej samej dawki).

**Zamienniki muszą uzyskać
pozytywną opinię odpowiednich
organów – w Stanach Zjednoczo-
nych Zarządu Agencji ds. Żywności
i Leków (FDA), w Europie – Eu-
ropejskiej Agencji Leków (EMA),
a w Polsce Urzędu Rejestracji
Produktów Leczniczych.**

Przed rejestracją leku generycznego jego producent musi wykazać w badaniach równoważności biologicznej (przeprowadzanych w certyfikowanych ośrodkach zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej i Dobrej Praktyki Badań Klinicznych [6]) zasadnicze podobieństwo z lekiem oryginalnym w zakresie substancji leczniczej [8], drogi podania, biodostępności (tempa i stopnia wchłaniania) oraz skuteczności terapeutycznej [8, 9] i bezpieczeństwa [8, 10], przy zastosowaniu w identycznej dawce molowej [8]. Biodostępność oceniana jest na podstawie szybkości i stopnia wchłaniania leku do krążenia ogólnego, czyli 3 parametrów farmakokinetycznych, oznaczanych w osoczu krwi – maksymalnego stężenia (C max) i czasu (T max), po którym jest ono osiągnięte [11] oraz wielkości powierzchni pod krzywą zmian zawartości leku (AUC), określającej kliniczny efekt terapeutyczny [8]. Biodostępność zamienników według FDA powinna mieścić się w granicach 80%-125% w przedziale ufności 90% [11], a według EMA od 90% do 111,11% w 90% CI. Nie jest ona jednak tożsama z prawdziwą biorównoważnością leków (wywieraniem takiego samego wpływu na konkretnego pacjenta), która praktycznie nie jest badana, ponieważ randomizowane, naprzemienne testy biorównoważności przeprowadzane są po doustnym podaniu leku na czczo lub w razie szczególnych wskazań również po posiłku na zdrowych, dorosłych ochotnikach (zgodnie z zaleceniami EMA z reguły na 12-36 osobach [5]), różniących się nieraz od populacji chorych, w jakiej stosowany jest później generyk [5, 8].

W USA istnieje skodyfikowany system oznaczania równoważności terapeutycznej leków, które dzielone są na dwie podstawowe kategorie A i B, a wykaz substancji odtwórczych dostępnych na rynku, oznakowanych dwuliterowym kodem, publikowany jest co roku w tzw. pomarańczowej księdze [10]. Pierwsza litera kodu A oznacza rów-

noważność terapeutyczną, natomiast B wskazuje na różnice z lekiem oryginalnym. Druga litera A wskazuje na całkowitą biorównoważność (terapeutycznie i biologicznie), natomiast B na biorównoważność w zasadzie podobną pod względem skuteczności i bezpieczeństwa [12].

Leki generyczne różnią się od leków innowacyjnych (referencyjnych), a także między sobą wielkością, kształtem, kolorem, opakowaniem i jego oznakowaniem [5], co umożliwia ich odróżnienie [8], ale czasem niekorzystnie wpływa na pacjentów przyzwyczajonych do starych leków. Generyki zawierają identyczną substancję czynną (choć czasem może być ona zastąpiona innymi solami lub estrami) jak lek

W USA istnieje skodyfikowany system oznaczania równoważności terapeutycznej leków, które dzielone są na dwie podstawowe kategorie A i B, a wykaz substancji odtwórczych dostępnych na rynku, oznakowanych dwuliterowym kodem, publikowany jest co roku w tzw. pomarańczowej księdze [10].

innowacyjny, ale mogą mieć różną ilość i rodzaj [5] składników pomocniczych (wiązących, wypełniających, ufatwiających rozpuszczanie, barwiących, smakowych [6]); niekiedy są wytwarzane w innych procesach technologicznych. Niewątpliwie ma to wpływ na konsystencję, twardość i rozpuszczalność leków, co może przekładać się na szybkość uwalniania, która niejednokrotnie jest lepsza w przypadku leków oryginalnych (przykładem testy nimesulidu i jego zamienników in vitro w płynach naśladujących sok żołądkowy i jelitowy) [13].

Różnice właściwości fizykochemicznych nieraz są powodem różnej częstości występowania działań niepożądanych, zarówno in plus jak i in minus w porównaniu z lekami referencyjnymi (innowacyjnymi) [14, 15]. Zamienniki mogą też różnić się w działaniu od leków oryginalnych ze względu na jednostkowe zróżnicowanie metabolizmu leku w organizmie człowieka, np. w wyniku polimorfizmu cytochromu P 450, istnienia uwarunkowań osobniczych [16] – genetycznych (jak rasa [5]), związanych z wiekiem [8], stanem fizjologicznym (np. ciążą, zmianami dobowymi pH w żołądku [5]), współistniejącymi chorobami,

swoistą dietą (np. spożywaniem grejpfrutów albo żurawiny) czy też jednoczesnym przyjmowaniem innych farmaceutyków. Wątpliwości pojawiają się głównie w przypadku leków o tzw. wąskim indeksie terapeutycznym, czyli takich, które mają mniej niż dwukrotną różnicę pomiędzy medianami stężenia toksycznego (LD50) i terapeutycznego (ED50) lub mniej niż dwukrotną różnicę między minimalnym stężeniem terapeutycznym a minimalnym stężeniem toksycznym [5]. Są to przede wszystkim leki przeciwpadaczkowe, przeciwartymiczne, immunosupresyjne [5], stosowane w leczeniu niewydolności serca, a także używane w terapii pacjentów ze zmienioną farmakokinetyką (w stosunku do zdrowych, młodych dorosłych) – przede wszystkim niemowląt, dzieci, ludzi starszych, kobiet w ciąży i okresie przedmiesiączkowym, ponadto pacjentów stosujących polifarmakoterapię, a także chorych z zaburzeniami wchłaniania (występującymi w schorzeniach przewodu pokarmowego), metabolizmu (takimi jak cukrzyca [5], upośledzeniem wydolności wątroby i/lub nerek [8]) oraz wydalania [16]. U dzieci występuje związana z wiekiem zmienność pH w różnych odcinkach przewodu pokarmowego, ponadto niedojrzałość wielu układów enzymatycznych, biorących udział w metabolizmie substancji leczniczych, a u niemowląt 6-12-miesięcznych upośledzona sekrecja w cewkach nerkowych [5]. Z kolei pacjenci geriatryczni mają zmniejszony klirens nerkowy i niejednokrotnie zaburzenia czynności wątroby. Mimo iż stanowią 15% populacji, ze względu na współchorobowość zażywają aż 40% wszystkich stosowanych leków, co wiąże się z ryzykiem występowania działań niepożądanych i niekorzystnych interakcji, a także prowadzi nieraz do powstania tzw. błędnego koła farmakoterapii (przepisywania leków przeciw polekowym działaniom niepożądanym, interpretowanym jako nowa choroba) albo powoduje konieczność hospitalizacji [8].

Leki generyczne różnią się od leków innowacyjnych (referencyjnych), a także między sobą wielkością, kształtem, kolorem, opakowaniem i jego oznakowaniem [5], co umożliwia ich odróżnienie [8], ale czasem niekorzystnie wpływa na pacjentów przyzwyczajonych do starych leków.

W Polsce istnieje obecnie dobrze rozwinięty, wysokoobjętościowy i niskobudżetowy rynek leków generycznych [5]. Wynika to z polityki zdrowotnej państwa, integralnie związanej z farmakoekonomiką [4] oceniającą stronę finansową terapii, a także ustalającą m.in. „granice opłacalności leczenia” – społeczną gotowość do płacenia określonych środków za uzyskanie dodatkowej wartości wyniku, jaką jest rok życia skorygowany jakością, określany przez współczynnik QALY (*quality-adjusted life year*). Parametr ten według polskiego prawodawstwa wyliczany jest od 2012 roku na podstawie trzykrotności produktu krajowego brutto (PKB) na jednego mieszkańca, który w 2012 r. według Głównego Urzędu Statystycznego wynosił 41

399 zł. Współczynnik QUALY pozwala ocenić określoną procedurę medyczną lub lek z ekonomicznego punktu widzenia i wybrać najtańszy wariant, umożliwia też porównanie oceny korzyści, poprawy terapeutycznej i zmian jakości życia w trakcie terapii. Co prawda nie jest bezpośrednio związany z ceną leku, jednak na jego podstawie ustalana jest ewentualna refundacja.

Oczywistym jest, że każdy pacjent pragnie mieć dostęp do leków nowoczesnych, skutecznych i tanich, jednak pytanie, czy połączenie wszystkich tych cech jest możliwe – pozostaje otwartym. Starzenie się społeczeństwa (w 2030 roku 65. rok życia osiągnie ponad 18% populacji [7]) nieuchronnie wiąże się z wielochorobowością i ze wzrostem zapotrzebowania na leki, dlatego też stosowanie preparatów generycznych na pierwszy rzut oka wydaje się racjonalnym rozwiązaniem. Jednak po dokładniejszej analizie okazuje się nie do końca tak korzystne, bowiem niejednokrotnie koszty odległej terapii z zastosowaniem zamienników mogą znacznie przewyższać doraźne oszczędności [5, 6]. Czasami taka kuracja może być wręcz szkodliwa, tak jak to było w przypadku odpowiednika fenytoiny, który spowodował

nasilenie objawów padaczki u wielu chorych w Australii [17, 18]. Dlatego też nie tyle czynniki ekonomiczne, ile zdrowie i życie pacjenta powinny być decydującym kryterium w wyborze konkretnego leku. Możliwość zastosowania generyku należy rozpatrywać głównie wtedy, gdy nie jest zagrożone bezpieczeństwo chorego ani też terapeutyczna skuteczność wcześniejszego leczenia [6], w innych przypadkach lepiej użyć znanego, nawet nieco droższego specyfiku oryginalnego, bardziej przewidywalnego w działaniu [5], o znacznie lepiej poznanych objawach ubocznych z powodu zdecydowanie dłuższej obecności na rynku. Tym bardziej że nieraz ceny specyfików innowacyjnych obniżane są do poziomu porównywalnego z zamiennikami po upływie okresu ochrony patentowej. W Polsce dodatkowo przyczynia się do tego zezwolenie na równoległy import leków [19] oraz ostatnie zmiany w systemie refundacji [6].

Oczywistym jest, że pacjenci muszą mieć świadomość przysługującego im prawa do zamiany oryginalnego specyfiku na tańszy „generyk” (lek „podobny”, ale nie „identyczny” z pierwotnym). Polscy farmaceuci nawet są zobowiązani do proponowania pacjentowi tańszych odpowiedników, jednak leki pierwotne zamieniają na generyczne nie tak często, jak ich koledzy w USA, którzy czynią tak w 83% przypadków [20]. Nie powinni przy okazji takich zamian zapominać o uprzedzeniu pacjentów o konieczności wnikliwej obserwacji reakcji na przyjmowany specyfik, pozostawanie pod kontrolą lekarza prowadzącego i informowanie go o wszelkich zauważonych nieprawidłowościach, związanych ze stosowaniem wszystkich leków, w tym oczywiście i zamienników.

Piśmiennictwo:

- Krzyżanowska A., Głogowski C., Gierczyński J. i wsp. Wartość leków innowacyjnych w medycynie. *Menedżer i Zdrowia* 2003;4.
- Nowicki M., Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia?. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007;3(3):120-127
- Lewek P., Kardas P. Lek generyczne w praktyce lekarza rodzinnego, *Via Media* 2009;3(4):265-271.
- Orlewska E., Nowakowska E. Farmakoekonomika a leki innowacyjne – teoria i praktyka. *Farmakoekonomika* 2003;4.
- Bączkowska T., Lao M. Lek oryginalne i odtwórcze w immunosupresji – jak dokonać racjonalnego wyboru? *Nefrol Dial Pol* 2011;15:109-115
- Czabak Garbac R., Stasiuk W., Kościak M. Generyki – zagrożenie czy dobrodziejstwo. *Gabinet prywatny*. 2012;9-10(226):45-52
- Zabłocka K. Lek generyczne - z czym to się je? <http://kompendiumprawne.pl/2010/01/25/leki-generyczne---z-czym-to-sie-je/>
- Woroń J., Filipczak-Bryniarska I., Goszcz A. Lek oryginalne i geriatryczne w farmakoterapii geriatrycznej. *Geriatra* 2011;5:47-54
- Meredith P. Bioequivalence and other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution. *Clin. Ther* 2003;25(11):2875-2890.
- Filipiak K. Lek oryginalne a lek generyczne. *Meritum* 2002;3:9-10.
- Stańczak A. Lek oryginalne czy leki generyczne? *Aptekarz polski* 2011;63(41).
- Alloway RR., Isaacs R., Lake K et al. Report of the American Society of Transplant Conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003;3:1211
- Butler D, Bonadeo D, Maroni A. i wsp. Comparative in vitro evaluation of nimesulide-containing preparations on the Italian market. *Boll Chim Farm.* 2000; 139(6): 237-241
- Lewek P., Kardas P. Lek generyczne w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009;3(4):266-271.
- Kjoenniksen I., Lindbaek M., Granas AG. Patients attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm Word Sci* 2006;28:284-289
- Woroń J. Lek oryginalne i generyczne w farmakoterapii, czyli dlaczego potrzebna jest indywidualizacja farmakoterapii. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010;1(4):241-247
- Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? *Neurology* 2007;68:1245-1246
- Jędrzejczak J. Jak i kiedy stosować leki odtwórcze u chorych z padaczką? *Neurologia Praktyczna* 2006;1(28):9-15
- Dziłko T. Import równoległy leków legalny, bezpieczny, dający oszczędności. *Lek w Polsce* 2009;19(1):39-48
- Błaszczak B. Lek oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne* 2008;11:43-46.

Adres Autorki:

dr n. med. Róża Czabak-Garbacz
e-mail: czabak@am.lublin.pl