



Cykl „Farmakoterapia” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Marka Drożdżika,  
Kierownika Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Leki generyczne: korzyści i ryzyko wynikające z zamiany

Paweł Lewek, MD

Przemysław Kardas, MD, PhD

The First Department of Family Medicine, Medical University of Lodz

Generic drugs: The benefits and risks of making the switch

The Journal of Family Practice 2010;59(11):634-640

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek

Kiedy zastąpienie oryginalnego leku jego generycznym odpowiednikiem jest bezpieczne, a kiedy należy go unikać? Rzut oka na dowody.

**Z** raportów amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) wynika, że co roku mieszkańcy USA oszczędzają od 8 do 10 milionów dolarów, kupując odtwórcze produkty lecznicze (popularnie nazywane lekami generycznymi) a rezygnując z leków oryginalnych.<sup>1</sup> Niższa cena jest oczywistą i najistotniejszą zaletą leków generycznych. Z drugiej strony, główny powód możliwości obniżenia ich ceny – fakt, że nie muszą być poddawane wszechstronnej, kosztownej ocenie w ramach badań klinicznych, których przeprowadzenie wymaga się przed rejestracją preparatów oryginalnych – rodzi pytania o ich jakość i bezpieczeństwo.

Czy te obawy są uzasadnione? W jakich sytuacjach przepisywanie preparatów odtwórczych lub zastępowanie nimi leków oryginalnych jest bezpieczne? Czy leki oryginalne są zawsze lepsze? Poszukując odpowiedzi na te pytania, przeprowadziliśmy wszechstronny przegląd dowodów pochodzących z badań z randomizacją i grupą kontrolną oraz opisów przypadków, jak również pojedynczych metaanaliz, w których oceniano korzyści i ryzyko związane z lekami generycznymi.

## Zalety leków generycznych Bezpieczeństwo i skuteczność

W piśmiennictwie nie znaleziono wielu dowodów mniejszego bezpieczeństwa lub obniżonej skuteczności leków generycznych w porównaniu z ich oryginalnymi odpowiednikami. Na przykład w jednej z metaanaliz<sup>2</sup> przejrano wyniki 47 badań (38 z nich stanowiły badania z randomizacją i kliniczne z grupą kontrolną) przeprowadzonych z zastosowaniem 9 grup leków w chorobach układu krążenia. W badaniach nad  $\beta$ -adrenolitykami, diuretykami, antagonistami wapnia, lekami antyagregacyjnymi, statynami, inhibitorami ACE i  $\alpha$ -adrenolitykami nie wykazano wyższości leków oryginalnych nad generycznymi.<sup>2</sup>

## Cena

Cena leku generycznego jest zwykle o 30-60% niższa niż cena leku oryginalnego.<sup>3</sup> Co więcej, powszechne stosowanie leków ge-

## Zalecenia praktyczne

- Nie upoważniaj apteki do zamiany oryginalnego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego na generyczny odpowiednik bez Twojej zgody [w polskich warunkach należy zaznaczyć na recepcie: NZ – przyp. red]. C
- Zachowaj ostrożność, zamieniając oryginalny lek na jego odtwórczy odpowiednik w postaci ze zmodyfikowanym uwalnianiem leku, mogący różnić się od pierwowzoru profilem farmakokinetycznym. C
- W przypadku wątpliwości związanych z zamianą na preparaty odtwórcze sięgnij po publikację FDA „Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations”, dostępną w internecie pod adresem <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. [publikacja nie zawiera informacji o lekach dostępnych w Polsce – przyp. red.]. C

## Siła zaleceń (SOR – strength of recommendation)

- A** Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją
- B** Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją
- C** Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

nerycznych może spowodować obniżenie cen leków oryginalnych, zaostrzając konkurencję.

Kolejny atut: pacjenci stosujący leki generyczne chętniej kontynuują leczenie niż osoby stosujące leki oryginalne.<sup>4</sup> Decydującym czynnikiem jest w tym przypadku mniejszy udział pacjenta w pokrywaniu kosztów leczenia. W jednym z ostatnich badań, przeprowadzonym na pacjentach z hipercholesterolemią lub cukrzycą, osoby stosujące leki generyczne znamienne częściej przestrzegały zaleceń dotyczących farmakoterapii niż pacjenci zażywający leki oryginalne.<sup>5</sup>

Tabela. Odpowiedniki leków przeciwpadaczkowych: stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego (AAN – American Academy of Neurology)<sup>18</sup>

<b>AAN nie zaleca:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zamiany oryginalnych leków przeciwpadaczkowych na ich odpowiedniki stosowane w leczeniu padaczki bez zgody lekarza prowadzącego</li> <li>• zamiany oryginalnego leku przeciwpadaczkowego na odpowiednik stosowany w leczeniu padaczki w aptece bez zgody lekarza prowadzącego i pacjenta</li> <li>• legislacji stanowej i federalnej, która pozbawia lekarza prawa wyboru konkretnego leku przeciwpadaczkowego, jaki powinien być wydany pacjentowi z padaczką</li> </ul>
<b>AAN wyraża przekonanie, że:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przepisy prawa związane z przepisywaniem leków powinny uwzględniać i wspierać autonomię lekarza w procesie ordynacji pełnego zakresu leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu padaczki i zapewniać pacjentom dostęp do zaordynowanych leków</li> </ul>
<b>AAN wspiera:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwiązania prawne związane z wymogiem podpisywania przez lekarza i pacjenta świadomej zgody na zamianę oryginalnego leku przeciwpadaczkowego na jego odpowiednik w aptece</li> </ul>
<b>AAN przyznaje:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• że stosując leki przeciwpadaczkowe w leczeniu stanów innych niż padaczka, można wykorzystywać inne strategie niż opisana powyżej</li> </ul>

### Jakość

Należy pokreślić, że wiele leków generycznych wytwarza się na licencji producenta produktu oryginalnego, a wprowadzenie na rynek tańszego odpowiednika jest zwykle poprzedzone wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego. Nawet wówczas, kiedy lek generyczny i lek oryginalny są wytwarzane przez różnych producentów, na straży jakości tych pierwszych stoją rygorystyczne standardy produkcji.

### Droga na rynek – podobieństwa i różnice

Zarówno leki oryginalne, jak i generyczne podlegają identycznym procedurom rejestracyjnym dotyczącym nowych cząsteczek. Producenci obu rodzajów leków są zobowiązani do przedstawienia szczegółowych danych na temat charakterystyki chemicznej, sposobu wytwarzania oraz procesu kontroli, znakowania i testowania. Od tego momentu drogi leków oryginalnych i leków generycznych rozchodzą się.

Nowy lek oryginalny, przed pojawieniem się na rynku, przechodzi rygorystyczne badania na zwierzętach i ludziach, w tym duże badania z randomizacją i kliniczne z grupą kontrolną, w których porównuje się jego skuteczność ze skutecznością placebo i szczegółowo śledzi działania niepożądane. Wymogiem są również testy biodostępności. W przypadku leków generycznych etap przedrejestracyjny jest skrócony, a jedynym warunkiem jego powodzenia jest przedstawienie wyników badań biorównoważności.<sup>1,6</sup>

Badania biorównoważności, wymagane w przypadku produktów, które pretendują do bycia odpowiednikami leków oryginalnych, dotyczą parametrów farmakokinetycznych, a w szczególności pomiaru powierzchni pod krzywą stężenia leku w osoczu

AUC, będącą wykładnikiem całkowitej ekspozycji na lek oraz na oznaczaniu maksymalnego stężenia leku w osoczu ( $C_{max}$ ). Jeśli wartości AUC i  $C_{max}$  mieszczą się w zakresie możliwym do zaakceptowania (0,80-1,25 wartości parametrów oryginalnego produktu), równoważność terapeutyczna leku generycznego nie musi być dowiedziona i uznaje się, że występuje.<sup>7,8</sup>

### Wątpliwości dotyczące testów i składu chemicznego

Przeciwnicy powszechnego stosowania leków generycznych wskazują, że badania ich biorównoważności przeprowadza się na nielicznych grupach młodych i zdrowych osób, a nie dużych liczebnie grupach pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z oryginalnymi produktami.

### Biorównoważność

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia minimalna liczba dorosłych zdrowych ochotników uznawana za wystarczającą do przeprowadzenia badania biorównoważności wynosi od 18 do 24.<sup>9</sup> Liczebność badanej grupy należy zwiększyć, kiedy wchłanianie i wydalanie leku są bardzo zmienne. Ponadto ochotnicy biorący udział w badaniach potencjalnych leków generycznych nie mogą palić tytoniu ani stosować leków innych niż badany. W celu wykluczenia potencjalnego wpływu posiłków na badane doustne leki generyczne FDA zaleca przeprowadzanie badań ich biorównoważności przy zastosowaniu standaryzowanej diety.<sup>8</sup> Podane kryteria pozwalają na zminimalizowanie niejednorodności wyników uzyskiwanych u poszczególnych uczestników testu i na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia błędu wywołanego czynnikami niezwiązanymi z podawa-

nym lekiem, takimi jak proces chorobowy, współistniejące stany chorobowe lub interakcje między lekami.<sup>8</sup>

### Minimalizacja wpływu zmiennych

Z myślą o dalszej minimalizacji wpływu zmiennych niezwiązanych z ocenianym lekiem badania biorównoważności mają zazwyczaj charakter krzyżowy: połowa uczestników badania otrzymuje na pierwszym etapie badany lek generyczny, a następnie, po przerwie, produkt oryginalny jako referencyjny. Druga połowa uczestników otrzymuje porównywane produkty w odwrotnej kolejności.<sup>10</sup> Przebieg badania może być inny w przypadku preparatów z wydłużonym uwalnianiem leku, leków działających miejscowo oraz leków niewchłaniających się do krążenia systemowego. Na przykład lek generyczny zawierający cholestyraminę, działającą jako żywica łącząca sole żółci w jelicie, został dopuszczony do obrotu na podstawie badań *in vitro*, w których oceniano ilościowo wiązanie soli żółciowych.<sup>10</sup>

### Czy badania odzwierciedlają rzeczywistość?

Wprawdzie podczas badania biorównoważności leków generycznych uwzględnia się potencjalne działanie czynników zakłócających, jednak krytycy tych testów zwracają uwagę na fakt, że nie odzwierciedlają one rzeczywistości. Obawiają się, że w przypadku stosowania leków generycznych przez pacjentów z chorobami, takie czynniki jak jednocześnie przyjmowane leki czy towarzyszące stany chorobowe mogą powodować powstanie różnic w odpowiedzi na leczenie niemożliwych do wychwycenia w ściśle kontrolowanym środowisku, w którym prowadzone są badania równoważności.<sup>11</sup>

### Różnice w składzie chemicznym leku

Kolejne wątpliwości dotyczą różnic postaci farmaceutycznej, mających potencjalny wpływ na efekty stosowania leków generycznych. Kopia generyczna oryginalnego leku powinna zawierać identyczną ilość tej samej substancji czynnej, która znajduje się w pierwowzorze, mieć tę samą postać farmaceutyczną i być podawana tą samą drogą. Produkty odtwórcze powinny również spełniać wymogi biorównoważności i jakości.<sup>11</sup>

Z drugiej strony, substancje pomocnicze zawarte w leku generycznym nie muszą być identyczne z tymi, które znajdują się w leku oryginalnym (choć stosunek substancji pomocniczych do substancji czynnej powinien być taki sam).<sup>12</sup> Produkty oceniane w badaniach biorównoważności podawane są w pojedynczych dawkach. To rodzi pytania o potencjalny wpływ substancji pomocniczych zawartych w lekach odtwórczych na wchłanianie, dystrybucję lub metabolizm wówczas, kiedy lek podawany jest w powtarzanych dawkach lub kiedy jego stężenie w surowicy jest wysokie, na przykład podczas długotrwałego leczenia.

### W tych sytuacjach należy zachować ostrożność

U przeważającej liczby pacjentów zażywających większość dostępnych produktów odtwórczych leki generyczne nie są proble-

matyczne. Przeciwnie, dają możliwość uzyskania tych samych korzyści terapeutycznych przy wyrażnie niższym koszcie. Z drugiej strony, zamiana produktu oryginalnego na odtwórczy może być trudna w niektórych grupach leków, w tym tych o wąskim indeksie terapeutycznym. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność, a niekiedy powstrzymać się od zamiany.

### Leki przeciwpadaczkowe

FDA zwraca uwagę na fakt, że u wielu osób stosujących leki przeciwpadaczkowe może dochodzić do nawrotu epizodów padaczkowych pomimo kontynuowania leczenia,<sup>1</sup> a zamiana produktu oryginalnego na odtwórczy nie zwiększa ryzyka niepowodzenia terapeutycznego.<sup>1,13</sup> Z drugiej strony dysponujemy szeregiem doniesień na temat różnic pomiędzy generycznymi i oryginalnymi lekami przeciwpadaczkowymi (oraz badaniami na niewielkich grupach pacjentów, u których zamiana leku oryginalnego na generyczny spowodowała nawrót napadów).<sup>14</sup>

Przykłady:

- Badacze porównywali parametry farmakokinetyczne oryginalnego preparatu karbamazepiny i trzech leków odtwórczych. Okazało się, że jeden z nich nie spełniał kryteriów biorównoważności.<sup>15</sup>
- W przekrojowym badaniu przeprowadzonym na 18 zdrowych ochotnikach trzy generyczne preparaty karbamazepiny spełniały kryteria biorównoważności, jednak ich wchłanianie było szybsze niż wchłanianie preparatu oryginalnego.<sup>16</sup>
- Różnice w biodostępności leków oryginalnych i odtwórczych stwierdzono również w przypadku fenytoiny, prymidonu i kwasu walproinowego, choć nie osiągnęły one istotności statystycznej.<sup>17</sup>

Amerkańska Akademia Neurologii (American Academy of Neurology) wydała komplet zaleceń dotyczących stosowania odtwórczych odpowiedników leków przeciwpadaczkowych (patrz tabela).<sup>18</sup>

### Wąski indeks terapeutyczny

Ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta w przypadku leków charakteryzujących się wąskim indeksem terapeutycznym definowanym przez FDA jako mniej niż dwukrotna różnica pomiędzy średnią dawką śmiertelną a średnią dawką skuteczną u zwierząt lub pomiędzy minimalnym stężeniem wywołującym efekt toksyczny a minimalnym stężeniem terapeutycznym leku we krwi u ludzi.<sup>19</sup> Warunkiem bezpiecznego i skutecznego stosowania takich leków – w tym karbamazepiny, walproinianów, litu, fenytoiny i warfaryny – jest indywidualny dobór dawki i monitorowanie pacjenta.

### Rozpuszczalność w wodzie i nieliniowa farmakokinetyka mogą stwarzać problemy w przypadku leków z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak fenytoina<sup>2</sup>

Dopuszczalne stężenie tego leku w surowicy mieści się w zakresie od 8 do 20 mg/l. Przekroczenie górnej granicy wiąże się

z podwyższeniem ryzyka wystąpienia ostrego zespołu mózdkowego, delirium i śpiączki. W stężeniu poniżej dolnej granicy lek może być nieskuteczny w zapobieganiu napadom drgawk. <sup>12</sup>

Na szczególną uwagę zasługuje również warfaryna. Każdorazowo zamiana oryginalnego preparatu warfaryny na generyczny odpowiednik może wywołać niedostateczne lub nadmierne krzepnięcie. Z dostępnych badań wynika jednak, że stosowanie generycznej warfaryny u pacjentów przyjmujących wcześniej oryginalny preparat warfaryny nie wpływa na wartość INR bardziej niż kontynuowanie leczenia oryginalnym preparatem przeciwkrzepowym. <sup>20,21</sup>

### Leki psychotropowe

W szeregu opisów przypadków donoszono o problemach z zamiarą oryginalnego leku przeciwdepresyjnego na jego odtwórczy odpowiednik, jak też jednego przeciwdepresyjnego leku generycznego na inny. (Patrz: Did a switch to a generic antidepressant cause relapse? J Fam Pract 2008;58:109-114.) FDA wymienia kilka leków psychotropowych, w przypadku których nie powinno dochodzić do zamiany na odtwórczy odpowiednik. Na liście znajduje się między innymi amitryptylina/perfenazyna i wenlafaksyna, jak też inne cząsteczki, w przypadku których nie wszystkie dawki leków generycznych spełniają kryteria biorównoważności. <sup>22</sup>

### Leki stosowane w chorobach tarczycy

Wątpliwości budzi stosowanie lewotyroksyny (LT<sub>4</sub>). Najważniejsze towarzystwa naukowe debatują nad możliwością stosowania odpowiednika tego hormonu. Z ostatniej ankiety przeprowadzonej przez Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych, Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe i Towarzystwo Endokrynologiczne wynika, że stosowanie odpowiedników lewotyroksyny w codziennej praktyce wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. <sup>23</sup> Zdaniem respondentów większość z nich (89%) wynikała bądź z zamiany leku oryginalnego na odtwórczy, bądź jednego, konkretnego leku generycznego zawierającego lewotyroksynę na inny.

### Kolejna problematyczna grupa

#### – preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu leku

Źródłem problemów mogą być również leki generyczne w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, różniące się od pierwowzorów profilem farmakokinetycznym. British National Formula-

ry zaleca przepisywanie jedynie oryginalnych preparatów diltiazemu, nifedypiny i teofiliny w postaci ze zmodyfikowanym uwalnianiem leku. <sup>24,25</sup> Ponadto z ostatnio opublikowanego badania wynika, że wchłaniania dwóch różnych preparatów metylofenidatu i nifedypiny w postaci ze zmodyfikowanym uwalnianiem leku było wyraźnie różne, pomimo że spełniały kryteria biorównoważności. <sup>26</sup>

### Istotną rolę odgrywa również rodzaj soli użytej w procesie syntezy cząsteczki

Dołączenie soli zmienia charakter cząsteczki z hydrofobowego na hydrofilny. Efektem, szczególnie łatwo dostrzegalnym w przypadku leków psychoaktywnych, jest poprawa kinetyki, wchłaniania i właściwości fizykochemicznych (np. stabilności, higroskopijności, lepkości). <sup>27</sup> Dobór soli może odpowiadać za różnice pomiędzy oryginalną a odtwórczą amitryptyliną, nortryptyliną, dezypraminą i trymipraminą. <sup>28</sup> Chcąc uniknąć problemów, lekarze powinni przepisywać leki generyczne zawierające tę samą sól, którą wykorzystano w syntezie pierwowzoru.

### W razie wątpliwości...

Preparat oryginalny ma i zawsze będzie miał najlepiej udokumentowaną pozycję terapeutyczną z uwagi na liczbę i zakres badań klinicznych, którym podlega. Z drugiej strony, w większości przypadków dostępne dowody naukowe wskazują na możliwość zastosowania leków generycznych u pacjentów, którzy nie mogą pozwolić sobie na zakup oryginalnego produktu leczniczego. W razie wątpliwości przed decyzją o zamianie leku warto sięgnąć do publikacji FDA „Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations”, dostępnej na stronie internetowej <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> [publikacja nie zawiera informacji o lekach dostępnych w Polsce – przyp. red.].

#### Oświadczenie

Dr Przemysław Kardas poinformował, że otrzymał pomoc przeznaczoną na badania z firmy Polpharma SA. Jest konsultantem w Boehringer Ingelheim, Egis Pharmaceuticals i Polpharma SA. Dr Paweł Lewek nie zgłosił istnienia konfliktu interesów związanego z powyższym artykułem.

Adres do korespondencji: dr Paweł Lewek, I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Narutowicza 60, 90-136 Łódź. E-mail: pawel.lewek@umed.lodz.pl

© Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

### Ciekawe zagadnienia

- Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia minimalna liczba dorosłych ochotników, uznawana za wystarczającą do przeprowadzenia badania biorównoważności wynosi od 18 do 24.
- Porównywano oryginalny preparat karbamazepiny z trzema odtwórczymi preparatami. Jeden z nich nie spełniał kryteriów biorównoważności.
- Według FDA zamiana oryginalnych preparatów amitryptyliny/perfenazyny i wenlafaksyny na ich odpowiedniki może być niemożliwa.
- W praktyce klinicznej stosowanie odtwórczych preparatów lewotyroksyny wiąże się z niekorzystnymi następstwami.

#### Piśmiennictwo:

1. US Food and Drug Administration. What are generic drugs? Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/default.htm>. Accessed October 19, 2010.
2. Kesselheim AS, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-2526.
3. Zarowitz BJ. The generic imperative. *Geriatr Nurs* 2008;29:223-226.
4. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006;133:332-337.
5. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Medication adherence and use of generic drug therapies. *Am J Manag Care* 2009;15:450-461.
6. Peters JR, Hixon DR, Conner DP, et al. Generic drugs – safe, effective, and affordable. *Dermatol Ther* 2009;22:229-240.
7. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London, England: EMEA; 2000;CPMP/EWP/QWP/1401/98.
8. US Food and Drug Administration, Center for Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations, 2002. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. Accessed January 11, 2009.
9. World Health Organization. Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Support Series. Geneva, Switzerland: WHO;1996:TRS 863.
10. Meyer MC. Generic drug product equivalence: current status. *Am J Manag Care* 1998;4:1183-1189.
11. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875-2890.
12. Nakai K, Fujita M, Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi* 2000;120:1193-1200.
13. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 1991;337:1175-1180.
14. Crawford P, Feely M, Guberman A, et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165-176.
15. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarem S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997;31:548-552.
16. Wangemann M, Retzow A, Evers G, et al. Bioavailability study of two carbamazepine-containing sustained release formulations after multiple oral dose administration. *Arzneimittel Forschung/Drug Res* 1998;48:1131-1137.
17. Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf* 2000;23:173-182.
18. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al. American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007;68:1249-1250.
19. US Food and Drug Administration. Bioavailability and bioequivalence requirements. FDA Code of Federal Regulations. 21.CFR320.33.
20. Henderson JD, Esham RH. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001;94:16-21.
21. Swenson CN, Fundak G. Observational cohort study of switching warfarin sodium products in a managed care organization. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:452-455.
22. US Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. Accessed October 5, 2010.
23. Hennessey JV, Malaban AO, Haugen BR, et al. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the Pharmacovigilance Task Force Survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists and The Endocrine Society. *Endocr Pract* 2010 Feb 11;1-41. Epub ahead of print.
24. Calvert RT. Bioequivalence and generic prescribing: a pharmacy view. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:9-10.
25. British National Formulary: No. 31. London, England: Pharmaceutical Press 1996.
26. Endrenyi L, Tothfalusi L. Do regulatory bioequivalence requirements adequately reflect the therapeutic equivalence of modified-release drug products? *J Pharm Pharmacol* 2010;13:107-113.
27. Davies G. Changing the salt, changing the drug. *Pharm J* 2001;266:322-323.
28. Meredith PA. Generic drugs. Therapeutic equivalence. *Drug Saf* 1996;15:233-242.



#### Komentarz:

dr hab. med.

**Dagmara Mirowska-Guzel**  
Katedra i Zakład Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej,  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny  
II Klinika Neurologiczna,  
Instytut Psychiatrii  
i Neurologii, Warszawa

**A**utorzy artykułu poruszają wiele tematów związanych z odtwórczymi produktami leczniczymi, popularnie zwanymi lekami genericznymi. Zasygnalizowano najistotniejsze korzyści i potencjalne zagrożenia wynikające ze stosowania produktów odtwórczych oraz kwestie sporne związane z ich jakością i bezpieczeństwem. Autorzy wykorzystali przykłady pochodzące z badań z randomizacją, metaanaliz i zaleceń organizacji wydających rekomendacje dotyczące między innymi farmakoterapii.

Jeszcze do niedawna uznawano, że produkty odtwórcze stosuje się głównie w mniej zasobnych krajach europejskich. W ostatnich latach sytuacja wyraźnie się zmieniła – nawet

w najbogatszych krajach europejskich rośnie udział leków genericznych w rynku farmaceutycznym. Takie kraje, jak Dania, Niemcy, Holandia czy Wielka Brytania, prowadzą politykę mającą na celu zwiększenie stosowania produktów odtwórczych. Podobne rozwiązania przyjęły również Szwecja i Szwajcaria. Szacuje się, że leki odtwórcze stanowią nawet 50% wartości ogółu leków sprzedawanych w Europie. Tańsze niż oryginalne, produkty odtwórcze przynoszą korzyści społeczne: zapewniają pacjentom dostęp do bezpiecznych i skutecznych leków wysokiej jakości, a systemom opieki zdrowotnej pozwalają na oszczędności, które można wykorzystać na poszukiwanie nowych, innowacyjnych metod terapii.

W Polsce definicja odtwórczego produktu leczniczego (leku genericznego) oraz uregulowania prawne dotyczące rejestracji produktów odtwórczych są takie same jak w całej Europie, co wynika z ujednoliconych przepisów. Według danych pochodzących z Europejskiego Stowarzyszenia Producentów Leków Genericznych (EGA – European Generic Medicine Association) w Polsce, tak jak w całej Europie, trzy najczęściej sprzedawane grupy odtwórczych produktów leczniczych to preparaty stosowane w chorobie wrzodowej i reflukse żołądkowo-przełykowym (inhibitory pompy protonowej), leki modyfikujące stężenie lipidów (statyny) oraz leki przeciwdepresyjne (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny). Na dalszych miejscach są pre-

paraty uspokajające i nasenne, leki stosowane w chorobach układu krążenia, chorobach tarczycy oraz antybiotyki. Niektóre leki odtwórcze, np. przeciwnadciśnieniowe czy hipolipemizujące, są stałym narzędziem pracy lekarza niezależnie od specjalności, a ich konkurencyjna cena pozwala na kontynuowanie leczenia i przestrzeganie przez pacjentów zasad farmakoterapii przez wiele lat. Obserwacje pochodzące z rutynowej praktyki klinicznej, także autorki komentarza, znalazły potwierdzenie w badaniu cytowanym przez autorów komentowanego artykułu, w którym pacjenci z hipercholesterolemią lub cukrzycą o wiele lepiej przestrzegali zasad leczenia, gdy stosowali preparaty odtwórcze, a nie oryginalne.

Z drugiej strony istnieją doniesienia wskazujące na możliwość pogorszenia stanu chorego przy zamianie preparatu oryginalnego na odtwórczy (lub odwrotnie) albo jednego preparatu odtwórczego na inny. Jest to związane z potencjalnymi różnicami w biodostępności i równoważności terapeutycznej. Teoretycznie lek generyczny powinien być biorównoważny z lekiem oryginalnym, co oznacza zawartość tej samej ilości substancji czynnej (leczniczej) w tej samej postaci leku, który po podaniu tej samej osobie w tym samym schemacie dawkowania wykaże podobną dostępność biologiczną. Z kolei równoważnik terapeutyczny jest to równoważnik farmaceutyczny, który oznacza, że lek podany tej samej osobie, przy zachowaniu tego samego schematu dawkowania, wykaże analogiczne działanie. Dwa preparaty są biorównoważne, jeśli uzyskują podobne profile stężenia leku w czasie. Równoważność terapeutyczna oznacza, że dwa różne leki wywierają ten sam wpływ leczniczy, jednak to nie jest standardowo oceniane.<sup>1</sup> Producent leku odtwórczego musi wykazać jego zasadnicze podobieństwo do leku oryginalnego, a więc lek odtwórczy musi mieć tę samą ilość i rodzaj czynnego składnika, tę samą drogę podania i tę samą skuteczność terapeutyczną, wykazaną biodostępnością, co lek oryginalny. Oceny biodostępności leku dokonuje się po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom. Ułatwia to co prawda ocenę wymaganych parametrów farmakokinetycznych, jednak nie pozwala w pełni przewidzieć różnic, które mogą się pojawić po zastosowaniu wielokrotnych dawek. Istotnym elementem mającym potencjalny wpływ na biodostępność i biorównoważność jest stan fizjologiczny pacjenta. Inaczej mogą kształtować się badane parametry u młodej, zdrowej osoby, a inaczej u chorego w podeszłym wieku, z różnymi schorzeniami współistniejącymi. Ważną rolę odgrywają też substancje pomocnicze zawarte w leku, np. wiążące lub wypełniające. Odmiennosc biodostępności danego leku oryginalnego i generycznego, wynikająca z różnic szybkości i stopnia wchłaniania z przewodu pokarmowego, może być także związana z technologią produkcji jego postaci. W związku z powyższymi elementami mającymi udział w biorównoważności różnica w cenie między produktem oryginalnym a odtwórczym może w ogóle nie decydować o wyborze prepa-

ratu, gdyż ryzyko związane z zamianą i jego koszty mogą znacznie przewyższać oszczędności wynikające z prostej zamiany na tańszy preparat.<sup>2</sup> W związku z tym okazało się, że w niektórych chorobach, np. w padaczce, niezwykle istotne jest przestrzeganie zalecenia dotyczącego zakazu zamieniania preparatów zawierających ten sam aktywny składnik. Amerykańska Akademia Neurologiczna (AAN – American Academy of Neurology) nie zaleca zamiany produktów oryginalnych na odtwórcze w leczeniu padaczki bez zgody lekarza prowadzącego, choć przyznaje, że w stanach innych niż padaczka można stosować inne strategie postępowania. Przedstawiciele Polskiego Towarzystwa Epileptologii, będącego członkiem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (International League Against Epilepsy), także podzielają tę opinię.<sup>3</sup>

Należy pamiętać, że w Polsce przepisy<sup>4</sup> wymagają od aptekarzy informowania pacjentów o istnieniu tańszego odpowiednika przepisane leku. Farmaceuci nie powinni jednak bez porozumienia z lekarzem prowadzącym zamieniać jednego preparatu na inny. Co ciekawe, badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że w przypadkach recept, na podstawie których można było zamienić jeden lek na inny, farmaceuci skorzystali z takiej możliwości w ponad 80% przypadków. Co prawda w Polsce nie prowadzono takich badań na szeroką skalę, ale można domniemywać, że odsetek ten jest istotny. Przewidując taką sytuację, lekarz specjalista opiekujący się chorym na padaczkę powinien poinformować chorego o tym, że istnieją tańsze odpowiedniki, ale też wskazać możliwe niepożądane skutki zamiany. Tylko specjalista może ocenić, czy dany odpowiednik leku może być zastosowany jako zamiennik. Także lekarze rodzinni, do których często zgłaszają się pacjenci z padaczką w celu wypisania kolejnej recepty, muszą mieć świadomość konieczności przepisywania tego samego preparatu, a także ostrzegać chorego przed zamianą.

Zupełnie innym zagrożeniem jest pojawienie się na rynku preparatów niespełniających restrykcyjnych wymogów stawianych odpowiednikom czy wręcz preparatów podrobionych. Dotyczy to preparatów pochodzących z niepewnych źródeł, niedopuszczonych do obrotu na terenie danego kraju, często dystrybuowanych nielegalnie. Takie substancje nie spełniają jednak definicji odtwórczego produktu leczniczego i określanie ich tym mianem jest dla leków generycznych krzywdzące.

#### Piśmiennictwo:

1. Daniel WA, Lasoń W. Problemy biorównoważności generycznych i oryginalnych leków przeciwpadaczkowych. *Epileptologia* 2006;14:313-319.
2. Wilner AR. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of the survey. *Epilepsy and Behavior* 2004;5:995-998.
3. Błaszczak B. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne* 2008;11:43-46.
4. Ustawa o Powszechnym Ubezpieczeniu w Narodowym Funduszu Zdrowia, 23 stycznia 2003 r., art. 60, ust 5.