

BADANIA KLINICZNE

Równoważność biologiczna nie musi się przekładać na równoważność terapeutyczną

Rozmawiała Justyna Daniliszyn

Czy zawsze skuteczność terapeutyczna leków zawierających tę samą substancję leczniczą jest identyczna?

Nie mam najmniejszej wątpliwości, że nie. Sprawa dotyczy 20 proc. leków i są to dane z najpoważniejszej instytucji oceniającej skuteczność i dostępność preparatu, a także warunki jego rejestracji, czyli amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*). W ostatnim czasie coraz częściej poruszane jest zagadnienie podobieństw i różnic pomiędzy lekami oryginalnymi i wtórnymi, czyli generycznymi. Wpływ na to mają dwa zasadnicze czynniki. Pierwszym jest dobiegający końca termin ochrony patentowej wielu produktów oryginalnych, a drugim agresywna polityka firm, które wytwarzają leki generyczne. Dlatego patent stanowi rodzaj czasowej barykady w tym względzie.

Kto stoi po obu stronach tej barykady?

Po jednej stronie swojej pozycji bronią olbrzymie koncerny farmaceutyczne, które wydają olbrzymie pieniądze na badania kliniczne i rejestrację nowych, wyprodukowanych przez siebie leków. Według szacunków *Tufts Center for the Study of Drug Development* jest to suma średnio 2,5–3 mld dolarów na jeden lek. Drugą stroną są liczne firmy farmaceutyczne, które po zniesieniu blokady patentowej wprowadzają na rynek ten sam aktywny składnik w niższej cenie. I to jest bardzo ważne – niższa cena. Te firmy mogą sobie na to pozwolić, bo nie muszą ponosić nakładów inwestycyjnych związanych z badaniami klinicznymi, promocją leku, który został spopularyzowany i ma uznaną praktykę kliniczną. Oszczędności są naprawdę niebagatelne, ale na tym etapie trzeba zadać sobie pytanie, czy aspekt finansowy jest jedynym, jaki musimy wziąć pod uwagę, dokonując wyboru dotyczącego zastosowania leku oryginalnego lub generycznego. I wracam do odpowiedzi na pierwsze pytanie – zapewne nie albo z całą pewnością nie. Lek generyczny nie jest kopią leku oryginalnego. Czym on zatem może być? W wymiarze mentalnym według prof. Greena z John Hopkins University lek generyczny powoduje tzw. paradoks prawdopodobieństwa: z jednej



Rozmowa z prof. dr. hab. n. med. Piotrem Chłostą.

strony wierzymy, a jednak nie wierzymy, że podobne rzeczy są takie same; a z drugiej strony wierzymy, a jednak nie wierzymy, że podobne rzeczy są inne.

Jakie są zatem podobieństwa i różnice między lekami oryginalnymi i generycznymi?

Oba produkty mają taką samą substancję aktywną. To ten sam związek chemiczny, który występuje w równoważnej dawce i jest tak samo ordynowany. Warunkiem *sine qua non* przy wprowadzaniu produktu generycznego na rynek jest jego biorównoważność i tzw. biodostępność. Co to znaczy? Biodostępność leków generycznych z tej samej grupy może być różna w zależności od kraju, w którym zostały wyprodukowane. Różnice dotyczące tzw. wypełniaczy, czyli substancji, w której zatopiony jest aktywny składnik leku, mogą wywierać istotny wpływ na jego działanie. Według FDA 20 proc. leków generycznych

nie zasługuje na miano leków równoważnych biologicznie z produktem oryginalnym. Odnosi się to szczególnie do dwóch form leku, z których jedna to leki o kontrolowanym uwalnianiu, a druga to leki o działaniu hormonalnym albo wpływające na środowisko hormonalne pewnych narządów. Różnice w farmakokinetyce leków pochodnych w populacji, jaką spotykamy np. w urologii – starszej, wymagającej intensywnego leczenia, mogą zostać niezauważone podczas badań, które w przypadku leków generycznych dotyczą biodostępności u młodszych i zdrowych ochotników. Ponadto nie zawsze uwzględnia się w nich różnice wynikające z płci. Badania nad taką biorównoważnością nie przeprowadza się np. w przypadku roztworów wodnych do stosowania pozajelitowego czy roztworów do stosowania doustnego, gazów itd. Podobnie jest w przypadku substancji hormonalnych. Budowa fizyczna preparatu czy rodzaj substancji nieaktywnej mogą istot-

”

Istnieją poważne grupy, które nie są zainteresowane przeprowadzeniem rzetelnych badań klinicznych i porównawczych w zakresie skuteczności leków generycznych

nie modyfikować działania leku i wpływać na efekt terapeutyczny. Wiemy też, że dla leku generycznego muszą zostać wykazane podobne zmiany w surowicy krwi w funkcji czasu.

Na podstawie dwunastoletniej obserwacji FDA oszacowała, że w przypadku większości produktów różnice biorównoważności nie przekraczają 5–7 proc., a stężenie takich leków nie może być mniejsze niż 80 proc. ani większe niż 125 proc. produktu bazowego. Leki generyczne, które w założeniu mogą

mieć taki równoważny charakter, są stosowane z sukcesem i zostały dobrze zbadane – np. beta-blokery, alfa-blokery, blokery kanałów wapniowych, leki moczopędne, leki przeciwplatek, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki obniżające poziom cholesterolu, czyli statyny, niektóre antybiotyki, takie jak amoksycylina czy amoksylicyna z kwasem klawulanowym, klarytromycyna, cefaklor, oraz leki psychiatryczne, np. klozapina.

| Czy leki generyczne muszą spełniać takie same normy, jeżeli chodzi o bezpieczeństwo i jakość, jak leki oryginalne?

I tu mamy kolejne kryterium wprowadzone przez FDA – przestrzegania przez producenta zasad dobrej praktyki klinicznej (*good manufacturing practices* – GMP). Wiadomo, że wytwarzanie tych leków musi podlegać kontroli. Producenci zarówno leków generycznych, jak i oryginalnych muszą zgłaszać wszelkie reakcje niepożądane i skutki uboczne – w przypadku naszego kraju do Unii Europejskiej. Ale to wszystko, co zostało przedstawione – odsetki, skuteczność działania itp. – to tylko teoria. W jaki sposób może się ona przełożyć na praktykę? Odpowiedź na to pytanie wynika z różnic pomiędzy lekami oryginalnymi a generycznymi. Leki generyczne mogą zawierać różne obojętne, nieaktywne składniki, np. substancje scjalające, wypełniacze, barwniki. Po pierwsze, jest możliwe, że te składniki będą wpływać na biodostępność leku, a to nie jest sprawdzane. Tymczasem należałoby to sprawdzać każdorazowo w ponadstandardowych badaniach klinicznych, bo mogłyby się na przykład okazać, że jednak dany lek działa inaczej. Po drugie, niektóre osoby, np. starsze, mogą wykazywać pewne reakcje alergiczne na składniki nieaktywne. Producent leku generycznego może zastosować jako wypełniacz np. laktozę czy gluten. Te substancje mogą wpływać nie tylko na motorykę jelit, jeżeli lek jest podawany doustnie, ale w rezultacie także na wchłanianie z przewodu pokarmowego. Mogą również modyfikować czynność nerek, jeżeli lek jest wydalany z moczem. Ponadto równoważność biologiczna nie zawsze musi się przekładać na równoważność terapeutyczną, czyli ten sam efekt kliniczny i ten sam efekt bezpieczeństwa. Istnieje bardzo wiele doniesień pokazujących, że istnieje zmienność skuteczności leczenia i występowania skutków ubocznych w przypadku przejścia z leku oryginalnego na lek generyczny.

| Jakie leki wymagają zachowania szczególnej czujności?

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Przykładem są antybiotyki, które mają pewne „widmo” – wąskie spektrum działania. Może się okazać, że antybiotyk generyczny wcale nie jest tak skuteczny jak antybiotyk oryginalny w tym zakresie działania na bakterie. Podobne zjawisko zaobserwowano w przypadku

leków przeciwpadaczkowych i lewotyrosyny.

| Jak przebiega proces rejestracji leków generycznych?

W przeciwieństwie do leków oryginalnych preparaty generyczne nie podlegają tak rygorystycznemu procesowi dopuszczenia do obrotu. Nie są wymagane badania na zwierzętach czy wielofazowe badania kliniczne. W odniesieniu do leków generycznych używa się tzw. formularza skróconego ANDA (*abbreviated new drug application*). Producent leku generycznego, opierając się na tym formularzu, musi spełnić następujące kryteria: ta sama ilość tej samej substancji aktywnej, biorównoważność, ta sama siła działania, dawkowanie, sposoby podania i wskazania kliniczne, spełnione wymogi dotyczące czystości i jakości, produkcja według tych samych zaleceń GMP. Po spełnieniu tych kryteriów lek generyczny podlega rejestracji bądź nie, ale jego rejestracja trwa zdecydowanie krócej, zwykle 2–4 lat. Należy podkreślić, że badania biorównoważności są prowadzone na zdrowych i młodych ochotnikach, a nie na populacji, dla której jest przeznaczony dany preparat. Wnioski nasuwają się same – nikt nie obroni doktoratu czy nawet pracy magisterskiej, jeżeli wyniki badań nie będą odzwierciedlały realnej sytuacji. A tutaj wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości, szczególnie w przypadku populacji 60, 70 i 80+, czyli osób starszych.

| Jakie są odczucia lekarzy i pacjentów w zakresie zmiany leków oryginalnych na generyczne?

Wielu lekarzy i pacjentów może mieć wątpliwości co do jakości i skuteczności leków generycznych, co wywołuje negatywne odczucia. Publikacja „Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs” (J Am Pharm Assoc 2000; 40: 378-83) pokazuje, że odsetek takich przypadków sięga 30 proc. Jest to zbliżone do danych FDA, która uznała, że równoważność leków generycznych jest nawet na poziomie 20 proc. Ponadto przy przejściu na lek generyczny może się zmienić wielkość, kształt, kolor i smak leku, co dla wielu chorych jest trudne do zaakceptowania ze względu na przyzwyczajenia. Frustrację zarówno po stronie pacjenta, jak i lekarza wpływają na jakość pracy lekarza, przede wszystkim dlatego, że mogą doprowadzić do pogorszenia się stanu pacjenta lub wystąpienia efektów ubocznych. Szkodliwy wpływ negatywnych oczekiwań chorego nazywa się efektem *nocebo*. Jest on widoczny szczególnie u osób starszych, u osób ze skłonnością do lęków i depresji.

| W jaki sposób podsumowałby pan zagadnienie równoważności leków oryginalnych i generycznych?

Wydaje mi się, że ten temat nigdy nie zostanie zamknięty, dlatego że najczęściej dyskutowana jest kwestia biorównoważności produktów i sposobu jej oceny. Aktualna wiedza, rozwój metod badawczych



Fot. Termedia



Oszczędności są naprawdę niebagatelne, ale trzeba zadać sobie pytanie, czy aspekt finansowy jest jedynym, jaki musimy wziąć pod uwagę, dokonując wyboru dotyczącego zastosowania leku oryginalnego lub generycznego

oraz technologii pokazują niedoskonałość dotychczasowych narzędzi oceny biorównoważności. Wydaje się, że aby rzetelnie ocenić skuteczność leków generycznych, należy sięgnąć do badań molekularnych, genetycznych czy wreszcie do oceny cytochromów, które biorą udział w przemianie wielu leków, np. P450. Nie mam najmniejszych wątpliwości, że nie ma i nie będzie takich badań, dlatego że istnieją poważne grupy, które nie są zainteresowane przeprowadzeniem rzetelnych badań klinicznych i porównawczych w tym zakresie. Podobnie jak nie ma i nie będzie badań porównujących obiektywne działania leków pochodzenia roślinnego i leków o uznanej skuteczności klinicznej. Można jedynie oprzeć się na subiektywnym wrażeniu, ale nie ma i nie będzie badań, gdyż producenci leków o „niepewnej” albo inaczej nieudowodnionej skuteczności klinicznej nie są zainteresowani, żeby porównywać je z lekami, które tę skuteczność mają. Wolą opierać się na subiektywnych ocenach, pt. „mnie pomogło”.

| Jakie korzyści wynikają ze stosowania leków generycznych u pacjentów ze schorzeniami urologicznymi? Jakie ryzyko wiąże się z takim leczeniem?

Okazuje się, że wszystkie te wątpliwości dotyczą pacjentów, którzy są w podeszłym wieku. Wiadomo, że istnieje liniowa zależność między wiekiem a występowaniem dolegliwości bólowych ze strony dolnych dróg moczowych czy raka gruczołu kro-

kowego wymagającego leczenia hormonalnego. Podobną zależność obserwuje się dla wieku i występowania raka gruczołu krokowego z przerzutami. To jest udowodnione.

Aż 80 proc. pracy lekarza urologa stanowi leczenie chorych z nowotworem układu moczowego, i to nie tylko ograniczonym do narządu, ale też zaawansowanym, z przerzutami, wymagającym terapii hormonalnej. Te dolegliwości związane z dolnymi drogami moczowymi dotyczą starszej populacji mężczyzn. Farmakoterapia w urologii ma bardzo charakterystyczne cechy – przede wszystkim podeszły wiek pacjentów, przewlekłe stosowanie oraz współistnienie różnych chorób. Z reguły mamy do czynienia z pacjentami z wielochorobowością, która może ograniczać wydolność niektórych narządów, np. nerek. To wpływa na sposób wydalania różnych substancji przez nerki i przewód pokarmowy, a także sposób wchłaniania. Osobna grupa pacjentów to osoby w podeszłym wieku z problemami onkologicznymi. Dobór leków w tak zróżnicowanej grupie nie może być przypadkowy. Fizjologiczne zmiany związane z wiekiem oraz towarzysząca wielochorobowość mogą wywierać istotny wpływ na wchłanianie i dystrybucję leku w organizmie, ogólny metabolizm i wydalanie. Musimy wszystkie te czynniki wziąć pod uwagę, kiedy chory w gabinecie zada nam pytanie: „Panie doktorze, w aptece proponowano mi tańszy lek – zamiennik, czy mogę go stosować?”. Każdy lekarz powinien odpowiedzieć na to pytanie sam, kierując się wyłącznie etyką zawodową, a zakładam, że tak właśnie jest.

| Jakie leki zaleca pan pacjentom we własnej praktyce klinicznej?

Opierając się na tym, co przedstawiłem, chcę powiedzieć, że zwłaszcza chorym wymagającym leczenia hormonalnego i stosowania leków o kontrolowanym uwalnianiu – ja przepisuję leki oryginalne. I jestem z tego dumny.