

O lekach oryginalnych i generycznych raz jeszcze

Once again about original and generic drugs

Przemysław Talik

Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie:

Pojęcie „substytucji generycznej” ma swoje stałe miejsce w światowej dyskusji środowisk lekarzy i farmaceutów, jak też producentów. Może o tym świadczyć liczba publikacji dostępnych w światowych bazach naukowych o profilu medycznym. Także na łamach polskich periodyków trwają dyskusje, gdzie merytoryczne, bardzo interesujące i wyważone opinie prezentują różne medyczne ośrodki uniwersyteckie. W jednej z publikacji znalazły się wyniki ankiety wskazujące, że 57% lekarzy zna i rozumie pojęcie „substytucja generyczna”, 41% zaś go nie zna bądź nie rozumie. Ta ciekawa obserwacja zachęciła do podjęcia próby wyjaśnienia powyższych pojęć w skierowanym do środowiska lekarzy tekście.

Abstract:

The problem of a generic drug substitution has its permanent place in the global discussion of different groups representing both medical and pharmacists, as well as manufacturing circles. This may be evidenced, for example, by the number of publications in the available global scientific databases with a medical profile. There are also discussions in Polish periodicals, where substantive, very interesting and balanced opinions are also expressed by various medical university centers. One of the publications contained the results of the survey showing that 57% of physicians know and understand the term “generic substitution” and 41% do not. This interesting observation encouraged to explain the above concepts in a text addressed to the medical community.

Słowa kluczowe: lek generyczny, lek oryginalny, biorównoważność, biodostępność

Key words: generic drug, original drug, bioequivalence, bioavailability

Wprowadzenie

Wobec obserwowanego wzrostu kosztów opieki zdrowotnej i globalnych zawirowań gospodarczych (lockdown, wojna) należy oczekiwać, że rządy poszczególnych (nawet bogatych) państw będą coraz mocniej promować leki generyczne w swoich krajowych systemach ochrony zdrowia. W celu poprawy efektywności tych programów również WHO i inne światowe agencje postulują zwiększenie dystrybucji leków generycznych kosztem oryginalnych. Również

z punktu widzenia pacjenta leki odtwórcze są cennym rozwiązaniem, gdyż dają możliwość dostępu do tańszego odpowiednika leku oryginalnego. Mając na uwadze, wcale nie tak rzadką sytuację przyjmowania większej liczby leków (polipragmazja), generuje to niemałe oszczędności w gospodarstwie domowym.

Pojęcie „substytucji generycznej” ma swoje stałe miejsce w światowej dyskusji środowisk medycznych, farmaceutycznych, globalnych korporacji far-

maceutycznych i mniejszych producentów krajowych. Może o tym świadczyć liczba publikacji poświęconych tej tematyce. W dostępnych bazach naukowych, takich jak np. Scopus, hasło „lek generyczny” (*generic drug*), z warunkiem „wyrażenie znajduje się w tytule”, tylko dla ostatnich 10 lat pojawia się w tytułach 1001 publikacji. Dla porównania hasło „lek oryginalny” (*original drug*) występuje jedynie w 86.

Także na łamach polskich periodyków obserwuje się podobną dyskusję. Bardzo interesujące i wyważone opinie pochodzą z wielu ośrodków uniwersyteckich, zarówno medycznych [1–11], jak i farmaceutycznych [12–15]. W jednej z tych publikacji opublikowano wyniki ankiety przeprowadzonej w grupie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) [8]. Okazało się, że 53% ankietowanych uważa leki generyczne za identyczne pod względem skuteczności jak leki oryginalne, 39% zaś za gorsze. Co ciekawe, 57% lekarzy zna i rozumie pojęcie „substytucja generyczna”, 41% zaś go nie zna bądź nie rozumie. Ta ciekawa obserwacja dała asumpt do podjęcia próby wyjaśnienia powyższych pojęć w skierowanym do środowiska lekarzy tekście.

Badanie biorównoważności leku odtwórczego

Lek oryginalny (innowacyjny, markowy) i lek generyczny (odtwórczy) mają taką samą formę, zawierają dokładnie tę samą substancję czynną (API, *active pharmaceutical ingredient*) w dokładnie tej samej dawce, która wchłania się w tym samym stopniu i z tą samą szybkością. Ubiegając się o zarejestrowanie nowego leku odtwórczego, producent musi jednoznacznie udowodnić, że posiada wiedzę i technologię, które pozwalają wytwarzać lek o tej samej skuteczności i takim samym poziomie bezpieczeństwa jak lek oryginalny. Obecnie uznaje się, że doustny lek odtwórczy może być dopuszczony do rejestracji jedynie po przeprowadzeniu badania biorównoważności (*bioequivalence study*). Złoty standard takiego badania polega na jednorazowym podaniu leku na czczo grupie zdrowych ochotników. Głównym celem tej próby jest ocena podstawowych parametrów farmakokinetycznych, a nie testowanie działania leków, ponieważ oba zawierają tę samą substancję czynną. Najczęściej oznacza się stężenie we krwi badanego leku, a sama ewaluacja biorównoważności sprowadza się do oceny podstawowych parametrów farmakokinetycznych [16]:

- pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi w funkcji czasu (AUC , *area under the curve*) – efekt terapeutyczny leku
- maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max})

- czasu, po którym następuje osiągnięcie maksymalnego stężenia (t_{max}).

Zgodnie z wytycznymi WHO zakres akceptacji, przy którym lek uznaje się za biorównoważny, jest spełniony, jeżeli 90% granica ufności dla stosunku wartości AUC i C_{max} mieści się w przedziale 80–125% [16].

W praktyce znajdują zastosowanie także inne sposoby potwierdzenia biorównoważności leku generycznego:

- badanie skuteczności klinicznej – udokumentowanie takiego samego działania mierzonego efektem klinicznym
- badanie uwalniania *in vitro* – udokumentowanie identycznych właściwości fizykochemicznych warunkujących uwalnianie API z postaci leku.

Badanie skuteczności klinicznej obejmuje grupę leków, dla której wyznaczenie podobieństwa profilów kinetycznych na podstawie stężenia substancji czynnej we krwi jest niemożliwe. Najczęściej dotyczy to leków działających miejscowo, np. dermatologicznych, oftalmicznych, wziewnych, dopochwowych lub doodbytniczych [12, 13].

Procedura badania podobieństwa profilów stężeń leku we krwi, jak również badanie skuteczności klinicznej są skomplikowane, czasochłonne oraz związane z zaangażowaniem dużych sił i środków, zdecydowanie większych niż badanie uwalniania *in vitro*. Jasne zatem się staje, dlaczego producenci zabiegają właśnie o ten sposób uzyskania rejestracji swojego leku generycznego. Warunki umożliwiające producentowi przeprowadzenie badań *in vitro* są uregulowane przez wytyczne unijne, opracowane na podstawie wieloletnich badań i praktyki naukowej [14].

Dyskusja

Tak więc w praktyce lek odtwórczy jest równoważny z lekiem oryginalnym, jeżeli uwalnia do krwioobiegu tę samą ilość API w tej samej jednostce czasu [9]. Nasuwa się jednakże pytanie: Czy przyjęte kryteria biorównoważności z przedziałem od -20% do +25% znajdują zastosowanie do wszystkich leków [7]? Co na przykład z lekami charakteryzującymi się znaczną zmiennością osobniczą czy wąskim indeksem terapeutycznym [2, 3, 9]? W takim przypadku nawet niewielkie zmiany stężenia mogą wywołać istotne zmiany wymienionych parametrów farmakokinetycznych, a w konsekwencji wpłynąć na efekty realizowanej terapii [7, 12]. Taką wątpliwość wyraził w publikacji Woron, który zauważył, że generalnie za biorówno-

ważność i biodostępność leku odpowiadają, obok parametrów fizykochemicznych API, także: wiek, czynniki farmakogenetyczne, współistniejące zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia funkcji wątroby i nerek czy też polipragmazja [9]. W tej samej publikacji znajdujemy także niezwykle interesującą obserwację wskazującą, że tak naprawdę każda wizyta pacjenta w przychodni lub aptece wiąże się z prawdopodobieństwem otrzymania przez niego coraz to innego leku zawierającego tę samą substancję czynną [9]. Jeśli kryterium biorównoważności (biodostępności) wobec leku referencyjnego wynosi od -20% do +25%, to jaka może być różnica między 2 lekami generycznymi? Jak wskazano dalej w publikacji, ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do leków hipolipemizujących i hipotensyjnych [9]. Ten sam autor wskazuje także, że badania biorównoważności przeprowadza się na grupie 24–36 zdrowych ochotników [9], najczęściej w wieku 18–55 lat i z BMI 18,5–30,0 kg/m² [17]. Wskazuje to na rozbieżność, w której populacja przyjmująca lek może być inna od tej, w której wykonano badanie [9, 10, 18]. Wywołuje to wątpliwości co do sensowności substytucji w grupie pacjentów stosujących leki o zmiennej farmakokinetyce [2, 9, 10] i/lub w przypadku występowania schorzeń, które tę farmakokinetykę mogą modyfikować – na przykład u osób w podeszłym wieku [9, 10]. Co więcej, w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego niektórych grup pacjentów zmiana biodostępności leku o $\pm 20\%$ może wiązać się z ryzykiem zmniejszenia skuteczności stosowanej terapii z równoczesnym wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [9]. Szczególna ostrożność zalecana jest także w przypadku niektórych leków przeciwpadaczkowych, psychotropowych i stosowanych w chorobach tarczycy [2].

Wspomniane działania niepożądane nie muszą mieć źródła w samej substancji aktywnej API. Opisane są przypadki występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, czy też OUN (ośrodkowy układ nerwowy) wywołane przez substancje pomocnicze [7, 9, 10, 14]. Należy pamiętać, że definicja leku generycznego nie odnosi się do substancji pomocniczych, a przecież to one decydują o właściwościach aplikacyjnych, a także odgrywają zasadniczą rolę, wpływając na szybkość wchłaniania i siłę działania leku. Zatem ze względu na skład substancji pomocniczych nie można mówić o identyczności leku oryginalnego i generycznego. Z drugiej zaś strony, inny skład postaci leku niekoniecznie musi manifestować się odmiennym profilem farmakokinetycznym czy też działaniem klinicznym. Dowód, że tak nie jest, stanowi właśnie przedmiot procedury rejestracyjnej.

W swojej pracy Woron pisze o potrzebie indywidualizacji farmakoterapii z zastosowaniem leku oryginalnego i generycznego, używa przy tym pojęcia „żonglerki lekami” i wskazuje na przedmiotowe traktowanie pacjenta zamiast podejścia podmiotowego [9]. To ważne spostrzeżenie, zwraca bowiem uwagę na brak monitorowania farmakoterapii, przez co pacjent z każdej apteki może wyjść z innym zestawem leków. Jak poważny jest to problem, niech zaświadczy zapis nowej ustawy o zawodzie farmaceuty (z 16 kwietnia 2021) w punkcie „Przeglądy lekowe”, który od zeszłego roku uprawnia farmaceutę do kontrolowania leków przyjmowanych przez pacjenta, jeśli jest ich 5 lub więcej.

Zgodnie z obowiązującą ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych farmaceuta jest zobligowany do informowania pacjentów o możliwości zastąpienia przepisanego leku objętego refundacją tańszym odpowiednikiem o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu leczniczym. Innymi słowy, polski ustawodawca zezwala na tzw. substytucję generyczną, czyli dopuszcza możliwość zamiany produktu leczniczego wypisanego na receptę przez lekarza na tańszy odpowiednik. Dzieje się tak na życzenie pacjenta lub za jego zgodą.

Chociaż pacjenci mają swobodę wyboru, czy kupić oryginalny czy generyczny lek na receptę, to ich wybór jest podyktowany głównie marką producenta. Chęć zakupu leków generycznych jest wyższa w przypadku chorób postrzeganych jako „mniej poważne”, natomiast chęć zakupu leków markowych jest wyższa w przypadku chorób postrzeganych jako poważniejsze [19]. Przedstawione wyniki korelują się z wynikami ankiety przeprowadzonej w Polsce [1]. Podobnie jak w badaniu włoskim najistotniejszym czynnikiem wyboru była cena. 61,1% ankietowanych nigdy nie prosiło lekarza o wypisanie tańszego odpowiednika, a 60,2% lekarzy nigdy o to nie zapytało. Podobnie zachowało się 32,4% farmaceutów. Wskazuje to, że pacjenci mieli słabą lub niewystarczającą wiedzę na temat leków oryginalnych i generycznych, co pokazały odpowiedzi na inne pytania.

Swoistym połączeniem przedstawionych powyżej wyników badań obrazujących podejście pacjentów oraz obserwacji związanych ze zmianą leku w grupie pacjentów w wieku starszym lub podeszłym (odpowiednio według klasyfikacji WHO lub polskiej) [9, 10] są wyniki 3-letniego badania grupy norweskiej z Institute for Pharmacy Practice Research w Bergen

[20]. Przeprowadzony przez nią sondaż dotyczył pacjentów (średnia wieku 66 lat) przyjmujących 8 (polipragmazja) lub więcej leków z preskrypcji lekarskiej. W badaniu wykazano, że pacjenci, którzy zgłosili, iż otrzymali informacje od swojego lekarza lub z apteki na temat zastępowania leków generycznych, częściej się na taką zamianę zgadzali (49%), przy czym im więcej leków przyjmował chory, tym silniejsza była tendencja do zamiany w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Łącznie 36% pacjentów, którzy zamienili leki, zgłosiło jedno lub więcej negatywnych doświadczeń związanych z substytucją, a 21% zgłosiło ogólnie negatywne doświadczenie po takiej zmianie. Co ciekawe, nie zaobserwowano korelacji między doświadczeniem pacjentów a wiekiem, płcią, liczbą leków lub informacjami o lekach generycznych, które badani otrzymali od farmaceuty czy lekarza. Około 41% pacjentów nie zgodziłoby się na zamianę, gdyby nie otrzymali osobistych zachęt ekonomicznych [20].

Decyzja o wyborze między lekiem generycznym a oryginalnym (lub jego zamianą) jest prerogatywą lekarza i farmaceuty. Jeśli została oparta na przesłankach merytorycznych, a nie marketingowych, jest bez cienia wątpliwości słuszna i nie powinna być podważana. Wielkim wsparciem przy podejmowaniu takiej decyzji mogłyby być wytyczne – rodzaj zbioru zaleceń [15] dotyczącego bezpiecznej substytucji leków generycznych, opartego na przesłankach naukowych i praktyce klinicznej. Taka lista mogłaby przypominać publikację „*Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluation*” (powszechnie znaną jako „Pomarańczowa księga”) [21], która identyfikuje produkty lecznicze zatwierdzone na podstawie kryteriów bezpieczeństwa i skuteczności przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) na podstawie stosownych regulacji prawnych. „Pomarańczowa księga” zawiera ocenę równoważności terapeutycznej zatwierdzonych wieloźródłowych produktów leczniczych na receptę. Ocena ta została przygotowana, aby służyć jako informacja publiczna i porada dla stanowych agencji zdrowia, lekarzy przepisujących leki i farmaceutów. Jej celem jest promowanie edukacji publicznej w zakresie wyboru produktów leczniczych oraz wspieranie ograniczania kosztów opieki zdrowotnej.

Wnioski

Temat substytucji leku oryginalnego generycznym jest ciągle żywy. Pomimo wprowadzania coraz bardziej rygorystycznych wymagań dotyczących biorównoważności w środowiskach medycznych i farma-

ceutycznych trwa debata nad szeregiem związanych z tym wątpliwości. Z jednej strony należy słusznie argumentować, że wiele z tych obaw ma charakter teoretyczny i że w literaturze medycznej nie pojawiły się żadne poważne problemy zdrowotne związane z substytucją generyczną. Z drugiej zaś skłania to do refleksji dotyczącej zachowania ostrożności przy zastępowaniu leków w odniesieniu do niektórych populacji pacjentów i klas leków.

Obawy budzi także praktyka, w której producent może chcieć przekonać lekarza lub farmaceutę o wyższości jakiegoś preparatu, posługując się wynikami badania uwalniania *in vitro*, a nie badania równoważności *in vivo*. Kwestia ta pośrednio wskazuje na potrzebę szkoleń dla medyków i farmaceutów w zakresie najnowszych doniesień i merytorycznej oceny możliwości wyboru i zastępowania leków. Mając na uwadze, że decyzja o możliwej substytucji powinna być wsparta stosownymi badaniami, postuluję się rozważenie sporządzenia odpowiednich wytycznych (typu amerykańskiej „Pomarańczowej księgi”), dotyczących bezpiecznej substytucji leków generycznych. Tak sformułowane zalecenia dałyby wsparcie ordynującym lekarzom oraz farmaceutom. Ważne jest, aby zająć się wszystkimi obawami związanymi z lekiem generycznym.

Piśmiennictwo

1. Kozłowski P, Streit D, Kozłowska M. Analiza nawyków i zachowań związanych ze stosowaniem leków oryginalnych i generycznych. *J Educ Health Sport*. 2015; 5(8): 27-35.
2. Lewek P, Kardas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract*. 2010; 59(11): 634-40.
3. Lewek P, Kardas P. Leki generyczne w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3(4): 266-71.
4. Lewek P, Śmigielski J, Kardas P. Czy poglądy aptekarzy sprzyjają substytucji generycznej – badanie ankietowe w województwie łódzkim. *Nowiny Lekarskie* 2013; 82(4): 329-34.
5. Lewek P, Śmigielski J, Kardas P. Wpływ długości stażu pracy aptekarza na informowanie pacjenta o możliwości zamiany leku na tańszy lek odtwórczy – badanie ankietowe. *Fam Med Prim Care Rev*. 2013; 15(2): 140-2.
6. Lewek P, Śmigielski J, Kardas P. Wpływ wiedzy aptekarza na temat leków generycznych, na jego opinię o skuteczności tych leków – badanie ankietowe. *Fam Med & Prim Care Rev*. 2014; 16(2): 124-6.
7. Postula M. Leki generyczne a oryginalne – czy zamiana zawsze jest dobra? *Medycyna Faktów* 2017; 4(37): 358-62.

8. Lewek P, Kardas P. Opinie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej na temat leków generycznych – wstępne wyniki. *Fam Med Prim Care Rev.* 2011; 13(2): 174-7.
9. Woron J. Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii, czyli dlaczego potrzebna jest indywidualizacja farmakoterapii. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010; 1(4): 241-7.
10. Woron J, Trąbka-Janik E, Filipczak-Bryniarska I. Racjonalna farmakoterapia zawrotów głowy – leki oryginalne czy generyczne? *Magazyn Otoryno-laryngologiczny.* 2008; wydanie specjalne: 2-7.
11. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Goszcz A. Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii geriatrycznej. *Geriatrics* 2011; 5: 47-54.
12. Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. *Farm Pol.* 2009; 65(12): 834-8.
13. Szalek E. Badanie biorównoważności leków dermatologicznych – draft wytycznych EMA. *Farmacja Współczesna* 2019; 12: 142-50.
14. Sznitowska M. Sposoby oceny jakości leków generycznych – od badania uwalniania do badania biorównoważności. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8(4): 209-14.
15. Drozdowska A, Hermanowski T. Exploring factors underlying the attitude of community pharmacists to generic substitution: a nationwide study from Poland. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38: 162-70.
16. Guideline on the investigation of bioequivalence. *European Medicines Agency, London* 2010.
17. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (the List, commonly known as the Orange Book).* Online: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>.
18. Brodniewicz T. *Badania kliniczne.* CeDeWu, Warszawa 2015.
19. Ozdin D, Ducharme MP, Varin F et al. Influence of Different Populations on Pharmacokinetic Bioequivalence Results: Can We Extrapolate Bioequivalence Results from One Population to Another? *J Pharm Pharm Sci.* 2020; 23: 357-88.
20. Sestino A, Amatulli C. Branded vs. Generic drugs: the role of self-perceived seriousness of disease. *Int J Pharm Healthc Mark.* 2022; 16(1): 22-39.
21. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci.* 2006; 28(5): 284-9.
22. *Orange Book Preface to 42nd edition.* Online: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>.

ORCID

P. Talik – ID – <http://orcid.org/0000-0002-5624-9302>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

dr n. farm. Przemysław Talik

Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny,

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

30-688 Kraków, ul. Medyczna 9

e-mail: przemyslaw.talik@uj.edu.pl