

# Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii, czyli dlaczego potrzebna jest indywidualizacja farmakoterapii

Brand-name and generic drugs in pharmacotherapy, why we need personal pharmacotherapy

## STRESZCZENIE

Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii w znacznej mierze są zależne od wyboru leku. Z uwagi na konieczność redukcji kosztów farmakoterapii wiele systemów refundacji leków jest opartych na lekach generycznych. Leki generyczne umożliwiają stosowanie nowych substancji czynnych u znacznie większej liczby pacjentów. Nie wolno jednak zapominać, że skuteczność i tolerancja różnych leków zawierających tę samą substancję czynną u tego samego pacjenta mogą być odmienne. Stąd też powstaje praktyczne pytanie, kiedy i w jakich sytuacjach klinicznych można bezpiecznie suplementować leki oryginalne generycznymi, bez ryzyka zmniejszenia skuteczności terapii i wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych? (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 241–247)

**słowa kluczowe:** leki generyczne, farmakoterapia, działania niepożądane

## ABSTRACT

Effectiveness and safety of pharmacotherapy depends to a large extent on the choice of drugs. Due to necessity of reducing the cost of running the entire health system In many countries more and more generic drugs are being registered In order to make them more accessible to a greater number of patients. We often forget that the effectiveness and tolerance to treatment using different preparations of drugs containing the same active substance may not be the same. Therefore, the fundamental question arises In which groups of patients generic drugs can be used In place of brand-name drugs, which can also be very expensive, without the risk of making the treatment less effective and without increasing the risk of side effects occurring. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 4, 241–247)

**key words:** generic drugs, pharmacotherapy, adverse drug reactions

Jarosław Woron<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Adres do korespondencji:

## WSTĘP

Pan Józef, 58 lat, po przebytym zawale serca, od 2 lat przyjmuje oryginalną simwastatynę. Podczas ostatniej wizyty w apotece zaproponowano pacjentowi generyczny zamiennik w promocyjnej cenie 1 grosza. W związku z tym, że pacjent oprócz statyny musi równocześnie przyjmować przewlekłe 5 innych leków przystał chętnie na zamianę. Zdziwienie pacjenta było ogromne, gdy po 30 minutach od zażycia pierwszej tabletki zamiennika na całym ciele pojawiła się swędząca osutka plamisto-grudkowa. W taki lub podobny sposób można byłoby opisać wiele przypadków polekowych działań niepożądanych, o jakich każdego roku są informowane ośrodki zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii. W polskich warunkach żonglerka lekami nadal trwa, często pacjent z roli podmiotu jest sprowadzany do roli przedmiotu i tak naprawdę nikt nie monitoruje, stosowanej często przewlekłe, farmakoterapii. Nie ma oczywiście nic złego w tym, że lekarz, zgodnie ze swoją najlepszą wiedzą, wybiera do leczenia pacjenta lek oryginalny lub lek generyczny, natomiast decyzja ta powinna być każdorazowo oparta na przesłankach merytorycznych, a nie marketingowych. Powinna każdorazowo zakładać zarówno aspekty związane ze skutecznością, jak i z bezpieczeństwem stosowanej farmakoterapii. Ma to szczególne znaczenie, gdy końcowym punktem oceny skuteczności leku jest redukcja śmiertelności oraz powikłań.

W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie udziału leków generycznych w rynku leków i farmakoterapii. Sytuacja ta, w swoim zamyśle, ma zmniejszać koszty farmakoterapii i powodować dostępność leków dla szerokiej populacji pacjentów, warto jednak pamiętać, że aby farmakoterapia była skuteczna i bezpieczna, musi się opierać na stosowaniu leków o przewidywalnych efektach leczniczych. Wybór konkretnego leku (a nie

substancji leczniczej) opiera się na badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem odpowiednich populacji pacjentów. Dlatego też nie bez znaczenia jest dyskusja, czy zawsze skuteczność terapeutyczna wszystkich leków zawierających daną substancję leczniczą jest identyczna. Dotyczy to leków oryginalnych i generycznych, których coraz większa liczba jest dostępna w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego.

Jak szacuje *European Generic Medicines Association*, udział leków odtwórczych w całym rynku leków w Polsce wynosi 70–80%. Od wielu lat polska polityka lekowa opiera się na lekach generycznych, jednak obecnie funkcjonujący model refundacji powoduje, że bez względu na to, czy pacjent wybierze lek oryginalny czy generyczny, to dopłata Narodowego Funduszu Zdrowia jest identyczna. Funkcjonowanie limitów refundacyjnych powoduje, że ewentualną różnicę w cenie leku oryginalnego i generycznego pokrywa pacjent i to jedynie on może być ewentualnym beneficjentem poczynionej oszczędności. Natomiast, w sytuacji gdy w przypadku dokonanej zamiany leku, często bez rozważenia ewentualnych korzyści i ryzyka, wystąpi działanie niepożądane, to koszty leczenia powikłania oraz częściowo wykorzystanego leku ponosi płatnik.

Jedynym argumentem za ordynowaniem leków generycznych jest brak ekonomicznych możliwości wykupienia przez pacjenta leku oryginalnego. Konsekwencją niemożności wykupienia leku oryginalnego może być niedyscyplinowanie pacjenta w farmakoterapii, co w oczywisty sposób niekorzystnie wpływa na skuteczność, a także bezpieczeństwo leczenia chorób przewlekłych. W polskich warunkach niejednokrotnie utożsamia się koszt leczenia pacjenta z kosztem postaci stosowanego leku, na przykład tabletki. Aby przekonać się, czy stosowanie leków generycznych u

►► Aby farmakoterapia była skuteczna i bezpieczna, musi się opierać na stosowaniu leków o przewidywalnych efektach leczniczych ◀◀

►► Jedynym argumentem za ordynowaniem leków generycznych jest brak ekonomicznych możliwości wykupienia przez pacjenta leku oryginalnego ◀◀

konkretnego pacjenta przynosi wymierne korzyści w systemie opieki zdrowotnej, należałoby mieć dane dotyczące całkowitych kosztów leczenia, w tym kosztów ewentualnych działań niepożądanych, a nie tylko informacji dotyczących ceny stosowanego przez pacjenta leku. Każda zamiana leku, także gdy zawarta w nim substancja lecznicza jest identyczna, niesie ze sobą wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, których koszt musi być uwzględniony w szacowaniu kosztów leczenia [1]. W literaturze dostępne są badania, których wyniki wskazują, że nawet 1/3 pacjentów, u których leki oryginalne zastąpiono generykami, zgłaszała negatywne konsekwencje tej zamiany, związane przede wszystkim z występowaniem polekowych działań niepożądanych [2]. Warto wiedzieć, że za działania niepożądane obserwowane podczas farmakoterapii nie musi odpowiadać substancja lecznicza, ale mogą one być powodowane przez substancje pomocnicze zawarte w określonej postaci leku. W związku z zawartością w lekach zawierających tę samą substancję czynną różnych substancji pomocniczych są opisywane przypadki występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego czy też reakcje nadwrażliwości. Każdego roku fachowi pracownicy służby zdrowia przesyłają raporty dotyczące występowania działań niepożądanych związanych z zamianą leków, które zawierają identyczną substancję czynną, natomiast różnią się substancjami pomocniczymi, które — jak wspomniano — również mogą odpowiadać na występowanie niepożądanych działań farmakoterapii. W piśmiennictwie bez problemu można znaleźć publikacje wskazujące istnienie odstępstw od standardu leku oryginalnego w zakresie oceny różnych parametrów jakości i stabilności leku generycznego [3].

Należy także pamiętać, że leki zawierające identyczną substancję leczniczą

mogą mieć różne formy farmaceutyczne (tabletki, tabletki powlekane, drażetki, kapsułki), z których szybkość uwalniania substancji leczniczej może być różna, a to z kolei także może mieć wpływ zarówno na skuteczność terapeutyczną, jak i na częstość występowania polekowych działań niepożądanych. Zatem każda zamiana leku zawierającego tę samą substancję czynną jest istotną decyzją terapeutyczną, która musi być podjęta przez lekarza lub farmaceutę po przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka takiej zamiany. Niezwykle ważne jest, aby była to decyzja terapeutyczna, a nie handlowa, gdyż konsekwencje takiej zamiany mogą wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. W sytuacji stosowania u pacjenta leków o różnych nazwach handlowych, nawet jeżeli zawierają tożsamą substancję czynną, mamy do czynienia z dwoma różnymi lekami, które mimo faktu uznania za bioekwiwalentne, nie muszą wykazywać równoważności terapeutycznej. Co więcej, w promocji leków generycznych nie powinno się posługiwać wynikami badań klinicznych, jakie przeprowadzono dla leków referencyjnych. W podejmowaniu decyzji o wyborze leku w farmakoterapii, w szczególności chorób układu sercowo-naczyniowego, należy postępować zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Opiera się ona na rozumnym, celowym, prostym zastosowaniu najnowszych i najbardziej rzetelnych danych naukowych w podejmowaniu decyzji dotyczącej opieki zdrowotnej nad indywidualnym chorym. Jak widać, koncepcja ta, w celu osiągnięcia skuteczności terapeutycznej, promuje indywidualizację decyzji o wyborze leku w oparciu na znajomości istotnych dla działania leku takich czynników, jak wiek pacjenta, choroby współistniejące czy inne równocześnie stosowane leki. Według kryteriów EBM dostęp do wiary-

►► Każda zamiana leku, także gdy zawarta w nim substancja lecznicza jest identyczna, niesie ze sobą wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, których koszt musi być uwzględniony w szacowaniu kosztów leczenia◄◄

►► W promocji leków generycznych nie powinno się posługiwać wynikami badań klinicznych, jakie przeprowadzono dla leków referencyjnych ◄◄

▶▶ Lek odtwórczy jest równoważny z lekiem referencyjnym, jeżeli uwalnia do krwioobiegu tę samą ilość substancji czynnej w tym samym czasie ◀◀

godnych źródeł gwarantuje aktualizowanie wiedzy w zgodzie z najnowszymi technologiami, a także sposobami diagnostyki i terapii. Lek oryginalny jest produktem leczniczym, który zostaje dopuszczony do obrotu na podstawie dokumentacji uwzględniających dane chemiczne, biologiczne, farmakologiczno-toksykologiczne i kliniczne. W przypadku podejmowania decyzji o suplementacji leku oryginalnego generycznym, istotne jest także posiadanie wiedzy na temat ewentualnych wcześniejszych polekowych działań niepożądanych, które mogą stanowić czynnik ryzyka ich ponownego wystąpienia. Zamiana leku oryginalnego na generyczny musi odbywać się na podstawie gruntownej wiedzy dotyczącej farmakokinetyczno-farmakodynamicznych uwarunkowań skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii.

Obecnie uznaje się, że zastępowanie leków oryginalnych generycznymi może być brane pod uwagę tylko pod warunkiem dokładnej kontroli równoważności biologicznej leków [4]. Leki uznaje się za biologicznie równoważne, jeżeli zawierają tę samą substancję leczniczą i ich dostępność biologiczna po podaniu tej samej dawki molowej jest podobna w takim stopniu, że ich działanie w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa jest zasadniczo podobne. Jak wiadać z przytoczonej definicji, istotnym elementem skuteczności leków jest ich dostępność biologiczna, która oznacza szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej z postaci leku do krążenia ogólnego. Charakteryzują ją 3 parametry farmakokinetyczne: maksymalne stężenie leku ( $C_{max}$ ), czas, po jakim jest osiągnięte  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia od czasu ( $AUC$ , *area under curve*) [5]. Najczęściej biorównoważność jest określana na podstawie badania biodostępności leku referencyjnego i odtwórczego po pojedynczym podaniu zdrowym ochotnikom najczęściej w wieku 18–55 lat.

W praktyce lek odtwórczy jest równoważny z lekiem referencyjnym, jeżeli uwalnia do krwioobiegu tę samą ilość substancji czynnej w tym samym czasie.

Jak już wspomniano, po zastosowaniu leku u ochotników bada się stężenie substancji czynnej w różnych punktach czasowych i na tej podstawie wykreśla się  $AUC$ . Dopuszczalne różnice w zakresie wartości  $AUC$  mogą wynosić  $\pm 20\%$ , natomiast w zakresie stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) różnice między lekiem referencyjnym i odtwórczym mogą sięgać nawet 25%. Równoważność terapeutyczna produktów leczniczych nie może zostać potwierdzona tylko na podstawie wyników badań biorównoważności i obecnie w praktyce posługuje się surogatem punktu końcowego oceny, jaką jest skuteczność.

Nieracjonalne z punktu widzenia racjonalnej farmakoterapii jest proponowanie przy każdej wizycie pacjenta w przychodni lub w aptece innego leku zawierającego tę samą substancję czynną. O ile odtwórczy lek może się różnić biodostępnością od leku referencyjnego o 20%, o tyle różnica między różnymi generykami może być jeszcze większa. Wcale nierzadko w praktyce spotyka się pacjentów, którzy nawet co miesiąc przyjmują inny lek zawierający co prawda tożsamą substancję terapeutyczną, jednak efekty tak prowadzonej farmakoterapii mogą być niestabilne. Sytuacja ta dotyczy szczególnie leków hipolipemizujących i leków hipotensyjnych. Używany w praktyce pojęciem jest pojęcie prawdziwej biorównoważności, która oznacza, że 2 różne leki zawierające tę samą substancję leczniczą wywierają ten sam wpływ na konkretnego pacjenta, co zwykle jednak w praktyce klinicznej nie jest mierzone [6].

Agencje zajmujące się bezpieczeństwem farmakoterapii zatwierdzają do stosowania w celach regulacyjnych leki generyczne na podstawie badania biorównoważności z udziałem 24–36 zdrowych ochotników.

Nie można pominąć faktu, że niejednokrotnie charakterystyka farmakokinetyczna populacji, w której stosuje się lek, jest inna od tej, u której wykonano badanie biorównoważności. A zatem decyzja o zamianie leku może budzić wątpliwości, szczególnie w grupach pacjentów o zmiennej farmakokinetyce leku i w przypadku występowania schorzeń, które mogą niekorzystnie zmieniać farmakokinetykę stosowanych leków. Do grupy pacjentów, u których z uwagi na zmienną farmakokinetykę leku należy szczególnie ostrożnie dokonywać zamiany leków, należą niemowlęta, dzieci, kobiety ciężarne oraz osoby w podeszłym wieku.

Nie do końca rozstrzygnięte są także kwestie związane z wyborem optymalnej dawki do oceny biorównoważności, a także badania stężenia czynnych metabolitów leku. Nie bez znaczenia mogą być także różnice w efekcie terapeutycznym leku oryginalnego i generycznego związane z metabolizmem leku przy udziale izoenzymów cytochromu P450, szczególnie gdy w wyniku tych przemian pojawiają się aktywne metabolity.

Z punktu widzenia farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego zmiany w biodostępności lek oryginalny/lek generyczny  $\pm 20\%$  mogą w niektórych grupach pacjentów powodować zmniejszenie skuteczności stosowanej terapii lub wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to głównie dwóch grup pacjentów. Do pierwszej z nich zalicza się pacjentów, którzy dla osiągnięcia skuteczności leczenia wymagają stosowania dużych dawek leków. W tej grupie ewentualny, dopuszczalny wzrost biodostępności leku do 20% zwiększa prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych. Grupa druga to pacjenci przyjmujący niewielkie, podtrzymujące dawki leków, kiedy to obniżenie biodostępności o 20% może spowodować zmniejszenie skuteczności prowadzonego leczenia.

Niektórzy autorzy sugerują, aby oceniając biodostępność leków, posługiwać się także innymi parametrami farmakokinetycznymi, takimi jak procent fluktuacji i spłaszczenia krzywej zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym, czas *plateau* oraz średni czas przebywania leku w organizmie [7]. Parametry te są ważne dla oceny skuteczności terapeutycznej leków oraz występowania działań niepożądanych, jakie mogą towarzyszyć stosowanej farmakoterapii.

Na biorównoważność i biodostępność leków mają także wpływ, oprócz własności fizykochemicznych substancji czynnej, charakterystyczne cechy pacjenta, a szczególnie:

- wiek;
- czynniki farmakogenetyczne, w tym szczególnie istotny z punktu widzenia praktycznego, genetycznie uwarunkowany metabolizm leków;
- współistniejące zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz funkcji wątroby i nerek;
- hipoalbuminemia;
- stosowanie polifarmakoterapii, z uwagi na ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji leków, szczególnie farmakokinetycznych, których nie można zaobserwować podczas badania biorównoważności.

Istotnym czynnikiem, który może modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii, jest wiek pacjenta. Jak już wspomniano, szczególną uwagę przy ordynowaniu farmakoterapii oraz przy podejmowaniu decyzji o zamianie leku oryginalnego na generyczny należy poświęcić pacjentom powyżej 65. roku życia. W tej grupie wiekowej pacjenci są leczeni przy użyciu kilku leków, a dodatkowo skłonność do samoleczenia wśród pacjentów powyżej 65. roku życia znacznie zwiększa ryzyko występowania niekorzystnych interakcji między stosowanymi lekami. U pacjentów w podeszłym wieku mogą występować zmiany w farmakokinety-

► Istotnym czynnikiem, który może modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii, jest wiek pacjenta ◀◀

ce leków, które zaburzają absorpcję, dystrybucję (zmiany w wiązaniu leków z białkami krwi), metabolizm oraz wydalanie leku. Praktyczną konsekwencją tych zmian jest wydłużenie okresu półtrwania leku i zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia leku w surowicy [8].

A zatem stosowanie leków generycznych o zwiększonej biodostępności zwiększa w tej populacji pacjentów prawdopodobieństwo wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

Także klirens nerkowy zmniejsza się wraz z wiekiem o około 50–70% w stosunku do wartości u osób młodych. Fakt ten ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania leków wydalanych drogą nerkową.

Od dawna znany jest także problem różnej dostępności biologicznej leków doustnych zawierających te same substancje lecznicze w tej samej postaci i dawce leku [5].

Praktyczne problemy, które mogą utrudniać ustalenie równowagi biologicznej, najczęściej są związane z:

- fizykochemicznymi własnościami substancji leczniczej zawartej w postaci leku (niska rozpuszczalność w wodzie, wolny proces uwalniania z postaci leku, wysoki stosunek substancji pomocniczych do substancji czynnej);
- niskim indeksem terapeutycznym;
- farmakokinetycznymi własnościami substancji leczniczej (wchłanianie w ograniczonym odcinku przewodu pokarmowego, niska dostępność biologiczna po podaniu doustnym, farmakokinetyka nieliniowa, znaczny efekt pierwszego przejścia > 70%).

Z punktu widzenia klinicznych skutków farmakoterapii, uważa się, że w przypadku farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego, które wymagają ściśle przewidywanego efektu terapeutycznego, problem dostępności biologicznej może być kluczowy [10].

Na subiektywne odczucie skuteczności terapii mogą wpływać także cechy zewnętrzne leku, takie jak: wielkość, kolor, kształt oraz smak tabletki.

To, że występują różnice między lekami oryginalnymi i generycznymi, obrazuje fakt, że amerykańska *Food and Drug Administration* udostępnia na swoich stronach internetowych system kategoryzacji równoważności terapeutycznej leków generycznych dostępnych na rynku. Leki klasyfikowane są tutaj na 2 kategorie A i B.

Do kategorii A są klasyfikowane leki uznane za terapeutycznie równoważne z lekami referencyjnymi. W kategorii tej występują 2 podgrupy. Do pierwszej zalicza się leki, dla których równoważność biologiczna nie stanowi problemu i są oznaczane w zależności od drogi podania jako AA, AN, AO, AP. Do drugiej podgrupy są klasyfikowane leki, dla których równoważność biologiczną z lekiem referencyjnym potwierdzono w badaniach *in vivo*. Leki te otrzymują oznaczenie AB.

Z kolei do kategorii B są klasyfikowane leki uważane za nierównoważne terapeutycznie z lekami referencyjnymi, z uwagi na różnice w biorównoważności, które najczęściej wynikają ze specyficznej postaci leku lub specyficznej farmakokinetyki [11].

Klasyfikacja taka byłaby bardzo potrzebna także w naszych warunkach, gdyż dzisiaj wybór leku generycznego bardziej przypomina loterię niż świadomą decyzję merytoryczną.

Jak widać z przedstawionych informacji, każda zamiana leku oryginalnego na generyczny może się wiązać ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. W literaturze naukowej nieprzerwanie trwa dyskusja, czy udowodnienie biorównoważności jest wystarczającym argumentem do zamiany leków, czy też może argumentem rozstrzygającym jest przeprowadzenie badań klinicznych, których wyniki udowodnią bądź nie równoważność terapeutyczną leków oryginalnych i generycznych.

►► Każda zamiana leku oryginalnego na generyczny może się wiązać ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii ◀◀

## PIŚMIENNICTWO

1. Hellstrom J., Rudholm N. Side effects of generic competition? *Eur. J. Health Econom.* 2004; 5: 203–208.
2. Kjoenniksen I., Lindbaek M., Granas A.G. Patients attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm. World Sci.* 2006; 28: 284–289.
3. Galli Angeli D., Trezza C. Quality and stability of ramipril generics/copies versus reference ramipril (Tritace). A 3 month stability comparative study. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29: 667–676.
4. Chojnowska-Jezierska J. Leki generyczne — podstawowe wiadomości praktyczne. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2003; 14: 27–31.
5. Woroń J., Filipczak-Bryniarska I., Trąbka-Janik E. i wsp. Wybrane aspekty bezpieczeństwa farmakoterapii schizofrenii i padaczki. *Terapia i Leki* 2007; 1: 2–7.
6. Besag F.M.C. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000; 23: 173–182.
7. Videau J.Y. Making medicine safe. *Bull World Health Organ* 2001; 79 (2): 87.
8. Bialer M., Yacobi A., Moros D. i wsp. Criteria to assess in vivo performance and bioequivalence of generic controlled-release formulations of carbamazepine. *Epilepsja* 1998; 39: 513–519.
9. Olsen G.C., Tindall W.N., Clasen M.E. Geriatric pharmacotherapy. American Pharmacists Association, Washington 2007. ([brak odnośnika](#))
10. Gleiter C.H., Kotz U., Kuhlmann J. i wsp. When are bioavailability studies required a German proposal. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 904–907.
11. [www.fda.gov/orangebook](http://www.fda.gov/orangebook)