

**Paweł Lewek,
Przemysław Kardas**

Pierwszy Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Leki generyczne w praktyce lekarza rodzinnego

STRESZCZENIE

Leki generyczne to tańsze odpowiedniki leków oryginalnych. Ich szerokie wykorzystanie może przyczynić się do znacznego ograniczenia wydatków ponoszonych na leki. Główną barierą ich częstszego wykorzystania są jednak wątpliwości odnośnie skuteczności i jakości dostępnych w Polsce leków generycznych w porównaniu z ich markowymi odpowiednikami. Celem niniejszego opracowania jest odpowiedź na pytanie, czy leki generyczne są równie skuteczne jak leki oryginalne, czy istnieją naukowe dowody na ich rzekomo gorszą jakość i czy lekarz rodzinny w swojej codziennej praktyce może bez obaw sięgać po tańsze odpowiedniki leków oryginalnych. Analiza dostępnego piśmiennictwa naukowego pozwala odpowiedzieć jednoznacznie na te pytania, brakuje bowiem dowodów naukowych świadczących na niekorzyść leków generycznych. Według wszelkich danych, nie są one mniej skuteczne niż leki oryginalne. A zatem, lekarz rodzinny może bez obaw wykorzystywać je w swojej praktyce wszędzie tam, gdzie kwestia niskich kosztów leczenia jest istotna. Rozwaga wskazana jest jedynie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym i leków o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 4, 266–271

słowa kluczowe: leki generyczne, leki odtwórcze, generyki, zamienniki, tańsze odpowiedniki, leki oryginalne, lekarz rodzinny

Leki generyczne, nazywane inaczej lekami odtwórczymi, zamiennikami lub odpowiednikami, to tańsze wersje leków oryginalnych, identyczne z nimi pod względem dawki, formy, bezpieczeństwa, siły działania, drogi podania, jakości, charakterystyki oddziaływania oraz przeznaczenia [1]. Ze względu na nazwę handlową można podzielić je na trzy główne grupy: generyki markowe (kopie leków

oryginalnych, rozprowadzane pod własną nazwą handlową), generyki pół-markowe (leki rozprowadzane pod nazwą producenta poprzedzoną nazwą aktywnej substancji chemicznej) oraz generyki niemarkowe (leki rozprowadzane pod nazwą międzynarodową) [2]. W Polsce najbardziej rozpowszechnione są generyki markowe.

Prawo gwarantuje polskiemu pacjentowi możliwość zamiany leku oryginalnego na

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Lewek
Pierwszy Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Narutowicza 60, 90–141 Łódź
e-mail: family@csk.am.lodz.pl

tańszy odpowiednik — aptekarz na prośbę pacjenta może wydać lek inny niż lek przepisany na recepcie, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej lub postaci farmaceutycznej zbliżonej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena jest niższa niż cena leku przepisanego na recepcie [3]. Proces ten nazywa się „substytucją generyczną”. Z tego powodu, a także ze względu na swą konkurencyjną cenę, leki generyczne prawdopodobnie zdominowałyby rynek farmaceutyków w kraju, gdyby nie wątpliwości podzielane przez środowiska medyczne, dotyczące jakości i równoważności tych produktów w stosunku do leków referencyjnych. W niniejszym opracowaniu postaramy się odpowiedzieć na pytanie, czy obawy te znajdują naukowe potwierdzenie i czy leki generyczne powinny być stosowane w praktyce lekarza rodzinnego.

Historia leków generycznych jest niemal tak długa, jak historia nowoczesnych leków. Datą przełomową dla leków generycznych był 1984 rok, kiedy w Stanach Zjednoczonych wprowadzono poprawkę Waxmana-Hatcha, której zapisy z jednej strony nadawały prawa wyłączności lekom innowacyjnym i przez to zachęcały twórców leków oryginalnych do wprowadzania swoich innowacyjnych produktów, a z drugiej strony, znosiły konieczność powtarzania długich i kosztownych testów klinicznych w przypadku wprowadzania na rynek generyku [4]. Od tamtej pory producenci leków oryginalnych i generycznych zaczęli intensywnie konkurować na wolnym rynku.

Zanim jednak lek generyczny trafi na rynek, jego producent musi zidentyfikować substancję aktywną leku oryginalnego, a także zdecydować, jakie substancje dodatkowe wejdą w skład ostatecznej formuły tworzącej lek. Coraz częściej zdarza się, że producent leku oryginalnego sprzedaje licencję na swój produkt, dzięki czemu lek

generyczny jest identyczny z oryginałem. Dzięki takiej współpracy, producenci leków generycznych dysponują identyczną kopią, zaś producenci leków oryginalnych uzyskują dochody również z rynku leków generycznych. W większości przypadków jednak producent zamiennika nie może uzyskać dokładnej formuły leku oryginalnego, a zatem wszelkie badania nad składem musi prowadzić na własną rękę. W takiej sytuacji lek generyczny musi zawierać identyczną ilość substancji aktywnej, w tej samej dawce i podawaną tą samą drogą, co substancja oryginalna. Generyk musi również spełniać standardy siły działania, czystości, jakości i identyczności [5]. Substancje dodatkowe tworzące pełny lek mogą się różnić, ale muszą występować w podobnym stosunku do substancji aktywnej, jak te występujące w produkcie oryginalnym [6].

Producenci leków oryginalnych, aby ich produkt mógł trafić na rynek, muszą poddać go wielu testom, poczynając od badań *in vitro*, na rozległych badaniach klinicznych z udziałem wieloosobowych grup pacjentów kończąc [7]. Proces ten pochłania ogromne nakłady finansowe, które firmy farmaceutyczne odzyskują następnie w cenie wprowadzanego na rynek produktu oryginalnego. Obniżenie ceny następuje dopiero po wprowadzeniu na rynek leku generycznego, co ma miejsce po wygaśnięciu patentu leku oryginalnego. Na terenie Unii Europejskiej czas ochrony patentowej leku wynosi 20 lat [8], może jednak zostać wydłużony o kolejne 5 lat za sprawą tzw. uzupełniających certyfikatów ochronnych (*supplementary protection certificates*), które zostały wprowadzone w 1992 roku, aby wynagrodzić firmom oryginalnym czas i koszty poniesione w trakcie rejestracji leku [9].

Faktyczny czas wprowadzenia leku generycznego na rynek jest jednak bardzo często dłuższy niż 25 lat od opatentowania leku oryginalnego. Wynika to z licznych praktyk firm „oryginalnych”. Praktyki te zostały ze-



Prawo gwarantuje polskiemu pacjentowi możliwość zamiany leku oryginalnego na tańszy odpowiednik



Na terenie Unii Europejskiej czas ochrony patentowej leku wynosi 20 lat, może jednak zostać wydłużony o kolejne 5 lat za sprawą tzw. uzupełniających certyfikatów ochronnych

**”
Wieloletnie
doświadczenie
potwierdziło,
że produkty generyczne,
podobnie jak leki
oryginalne, zapewniają
skuteczne leczenie**

brane w wydanym w listopadzie 2008 roku przez Dyрекcję Generalną ds. Konkurencji Komisji Europejskiej sprawozdaniu z badania sektora farmaceutycznego. Opisano w nim, że wśród strategii opóźniających wprowadzenie leku generycznego przez firmę oryginalną można zaobserwować m.in.: składanie do 1300 wniosków patentowych w całej Unii Europejskiej w odniesieniu do jednego leku, wchodzenie w spory z producentami leków generycznych, czego skutkiem jest prawie 700 odnotowanych spraw dotyczących sporów patentowych oraz zawieranie ugód z producentami leków generycznych, które mogą opóźnić wejście na rynek tych leków [10]. Wprowadzenie leku generycznego na rynek, choć znacznie ułatwione w stosunku do wprowadzenia leku oryginalnego, nie jest procesem prostym.

Aby lek generyczny trafił do sprzedaży, jego producent musi wykazać, że produkt ten jest równoważny z lekiem oryginalnym. W tym celu od zdrowych ochotników (w liczbie 18–24) — dorosłych mężczyzn lub kobiet w wieku 18–55 lat i masie ciała w granicach normy — pobiera się krew przed i w konkretnych odstępach czasu po zażyciu leku generycznego [11]. Na tej podstawie rysuje się wykres stężenia leku w surowicy krwi w zależności od czasu. Bazując na powstałej krzywej, można wyliczyć wiele parametrów, z których najważniejsze — pole powierzchni pod krzywą (AUC, *area under curve*) i maksymalne stężenie (C_{max}) — muszą pozostawać w granicach 80–125% w stosunku do krzywej produktu oryginalnego, aby lek generyczny mógł być uznany za biorównoważny, a tym samym, został dopuszczony do obrotu.

Aceptowanie niewielkiej różnicy w stężeniu leku we krwi (od –20% do +25% stężenia leku oryginalnego) oparte jest na przesłance, że taka różnica nie będzie miała żadnego klinicznego znaczenia. Wieloletnie doświadczenie potwierdziło, że tak jest w rzeczywistości i produkty generyczne, podobnie jak leki oryginalne, zapewniają sku-

Tabela 1
Niektóre leki o wąskim indeksie terapeutycznym

■ Aminofilina
■ Karbamazepina
■ Klindamycyna
■ Klonidyna
■ Isoproterenol
■ Węglan litu
■ Minoksydyl
■ Fenytoina
■ Prymidon
■ Chinidyna
■ Teofilina
■ Kwas walproinowy
■ Warfaryna

Zaadaptowane na podstawie Meyer M.C. Generic drug product equivalence: Current status. *Am. J. Manag. Care.* 1998; 4: 1183–1189.

teczne leczenie [7]. Część autorów zwraca jednak uwagę, że badania biorównoważności mogą być niewystarczające w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym (tab. I). Wątpliwości budzą obecne w światowej literaturze liczne doniesienia o nasileniu się objawów padaczki u pacjentów, u których zmieniono lek oryginalny o wąskim indeksie terapeutycznym na jego odpowiednik [12, 13]. Jednak, znaczna większość tych doniesień jest sponsorowana przez duże światowe koncerny farmaceutyczne, co podaje w wątpliwość ich wiarygodność. Co więcej, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1998 roku w liście do lekarzy stwierdziła, że nie udokumentowano przypadku niemożności zamiennego stosowania leku odtwórczego, wyprodukowanego zgodnie z zarejestrowaną specyfikacją, z lekiem oryginalnym [14]. Agencja uznała ponadto, że nie ma potrzeby wyróżniania leków o wąskim indeksie terapeutycznym, a zamiana leku oryginalnego na odtwórczy nie wymaga dodatkowych testów klinicznych. Zatem, lekarz rodzinny w swojej praktyce nie ma potrzeby obawiać się zamiany leków oryginalnych ich generycznymi odpowiednikami.

To nie są jedyne wątpliwości związane ze stosowaniem leków generycznych. Wielu przeciwników tych leków podkreśla, że badania biorównoważności przeprowadzane są na bardzo małej liczbie zdrowych ochotników, przez co nie mogą w żaden sposób równać się prowadzonym na dziesiątkach tysięcy chorych pacjentów badaniom leków oryginalnych. Jeżeli jednak uświadomimy sobie, że leki generyczne zawierają tę samą substancję aktywną co lek oryginalny, wyniki tych wielośrodkowych badań mogą być w uzasadniony sposób ekstrapolowane. Mimo sprzeciwu producentów leków oryginalnych, mamy coraz więcej dowodów na to, że leki generyczne nie są mniej skuteczne niż leki oryginalne. Świadczy o tym m.in. opublikowana w grudniu w *JAMA* metaanaliza 47 badań porównujących stosowane w kardiologii leki generyczne z oryginalnymi [15]. W przeprowadzonym zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Faktach badaniu porównano leki z 9 grup: β -adrenolityki, leki moczopędne, antagoniści wapnia, leki przeciwplatekcyjne, statyny, inhibitory konwertazy, α -adrenolityki, leki antyarytmiczne i przeciwkrzepliwne. Metaanaliza nie wykazała wyższości leków oryginalnych nad generycznymi. Autorzy opracowania zauważyli jednak, że spośród przeanalizowanych komentarzy (*editorials*), mimo ewidentnego braku dowodów, aż 53% z świadczyło przeciw substytucji generycznej. Pozostaje zatem pytanie, skąd tak wielka niechęć środowiska medycznego do tańszych odpowiedników leków oryginalnych? Prawdopodobnie, wpływają na to głównie trzy czynniki: wątpliwości dotyczące działania leków generycznych, własne negatywne doświadczenie lekarza w stosowaniu tych leków oraz negatywne informacje uzyskiwane od producentów leków oryginalnych. Z ostatnią przesłanką trudno dyskutować, gdyż nie można uznać jej za w pełni bezstronną i w związku z tym, wiarygodną.

Główne wątpliwości dotyczą substancji dodatkowych, które tworzą daną tabletkę. Lekarze często obawiają się, że mogą one wpływać na działanie leku. Związki te muszą jednak być dla ustroju obojętne i choć mogą się różnić od tych tworzących produkt oryginalny, muszą występować w podobnym stosunku do substancji aktywnej, jak te w leku oryginalnym [16]. Zastrzeżenia budzi również zamiana leków o zmodyfikowanym uwalnianiu, gdzie specjalna budowa tabletki zapewnia stałe uwalnianie leku. W tym przypadku lek generyczny poddawany jest dodatkowym testom z użyciem wielokrotnych dawek oraz badaniem wpływu pożywienia na lek [17]. W tym miejscu należy nadmienić, że w Wielkiej Brytanii zaobserwowano pewne problemy z zamiennikami tego typu, dlatego *British National Formulary* zaleca przepisywanie jedynie leków oryginalnych w przypadku diltiazemu, nifedypiny i teofiliny [18, 19].

Wątpliwości mogą budzić również badania biorównoważności leków występujących w formie innej niż tabletkowa. Badania te przeprowadzane są jednak bez względu na to, w jakiej postaci dostępny jest dany lek, gdzie osiąga maksymalne stężenie i czy wchłania się z przewodu pokarmowego, czy też nie. W zależności od tych czynników, badanie jest dostosowywane, aby w możliwie najlepszy sposób było w stanie potwierdzić podobieństwo leku generycznego do oryginału. Na przykład, maści i kremy zawierające generyczny kortykosteroid, porównywane są na podstawie blednięcia skóry, generyczna kolestyramina (żywica jonowymienna, która nie wchłania się z przewodu pokarmowego) zatwierdzana jest do wprowadzenia na rynek po porównaniu wiązania soli żółciowych *in vitro* z produktem oryginalnym. Z kolei, leki działające w układzie moczowym, jak nitrofurantoina, porównywane są pod względem osiąganego stężenia w moczu. Z badań biorównoważności zwol-



Bezpośrednią korzyścią z terapii lekami generycznymi jest fakt, że im więcej jest odpowiedników danego leku na rynku, tym tańsza jest ich cena, znacząco spada również cena leku oryginalnego



Zastosowanie generyków pozytywnie wpływa na przestrzeganie przez pacjentów leczenia i planu terapii, dzięki czemu terapia staje się jeszcze bardziej skuteczna

nione są jedynie produkty rozprawdane w postaci roztworów danego leku. Dzieje się tak, ponieważ ewentualne zmiany w przyswajaniu leku generycznego wynikają z różnic w rozpuszczalności formy stałej w środowisku przewodu pokarmowego, dlatego zakłada się, że leki podawane pozajelitowo i syropy przyswajane są identycznie, jak lek oryginalny w tej samej postaci [17].

Kolejnym czynnikiem potencjalnie ograniczającym substytucję generyczną może być negatywne doświadczenie lekarzy związane z użyciem generyku, czyli brak właściwego efektu leczniczego lub działania niepożądanego w trakcie terapii. W takich sytuacjach najczęściej pacjent otrzymuje lek oryginalny, który rozwiązuje istniejący problem. Ponieważ w światowej literaturze naukowej brakuje przekonujących dowodów na mniejszą skuteczność leków generycznych, należy sądzić, że takie sytuacje wiążą się z jednostkowym zróżnicowaniem metabolizmu danego leku, np. związanym z polimorfizmem cytochromu P450 bądź innymi warunkowaniami osobniczymi [20]. Prawdopodobnie w tych przypadkach zamiana leku generycznego na inny lek generyczny również przyniosłaby poprawę.

Ilościowy udział leków generycznych na polskim rynku jest znaczący — w 2007 roku stanowiły one 76% sprzedanych leków na receptę, stawiając nasz kraj na jednym z pierwszych miejsc w Unii Europejskiej. W latach 2004–2007 udział leków generycznych wzrósł o ponad 12% i szacuje się, że będzie wzrastał nadal w najbliższych latach. Jeżeli jednak spojrzymy na udział wartościowy leków generycznych w rynku leków, okazuje się, że jest to już tylko 60%.

Dzieje się tak, ponieważ leki generyczne są tańsze: przeciętny lek generyczny kosztuje średnio 13,19 zł — połowę ceny leku oryginalnego (27,08 zł) [21]. W 2007 roku w Polsce na leki generyczne wydano 6,5 mld złotych [21]. Gdyby zastąpić je lekami oryginalnymi, pacjenci musieliby dopłacić do leków miliardy złotych. Zatem, z punktu widzenia ekonomiki zdrowia, leki generyczne zapewniają tanią, i co ważne, równie skuteczną terapię, jak leki oryginalne. Bezpośrednią korzyścią z terapii lekami generycznymi jest fakt, że im więcej jest odpowiedników danego leku na rynku, tym tańsza jest ich cena, znacząco spada również cena leku oryginalnego [22]. Dzięki temu, w praktyce lekarza rodzinnego możliwe jest właściwe leczenie nawet pacjentów niezamożnych, których nie stać na leki oryginalne. Jak dowodzą badania, zastosowanie generyków pozytywnie wpływa na przestrzeganie przez pacjentów leczenia i planu terapii (*compliance*) [23], dzięki czemu terapia staje się jeszcze bardziej skuteczna.

Z przedstawionych powyżej faktów dobitnie wynika, że brakuje dowodów naukowych świadczących na niekorzyść leków generycznych. Według wszelkich danych, nie są one mniej skuteczne niż leki oryginalne, a co więcej, zapewniają skuteczną i tanią farmakoterapię, przyczyniając się do poprawy zdrowia pacjentów. Choć leki oryginalne pozostają najlepiej przebadanymi środkami leczniczymi na rynku, leki generyczne jako ich wierne odpowiedniki powinny być stosowane wszędzie tam, gdzie kwestia niskich kosztów leczenia jest istotna. Niewątpliwie gabinet lekarza rodzinnego do takich miejsc należy.

PIŚMIENNICTWO

1. What are generic drugs? The Office of Generic Drugs. U.S. Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/cder/ogd/#Introduction>.
2. Garattini L., Tediozi F. A comparative analysis of generics markets in five European countries. *Health Policy* 2000; 51: 149–162.
3. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. z dnia 27 września 2004 roku, nr 210, poz. 2135, art. 38 i 62.
4. Holovac M.A. A balancing act in the United States Drug Industry: pioneer and generic drugs, the Orange Book, marketing protection and the US consumer. *World Patent Information* 2004; 26: 123–129.
5. Meredith P. Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution. *Clin. Ther.* 2003; 25 (11): 2875–2890.
6. Nakai K., Fujita M., Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi*. 2000; 120: 1193–1200.
7. Zarowitz B.J. The generic Imperative. *Geriatric Nursing* 2008; 29 (4): 223–226.
8. European Generic medicines Association. Pharmaceutical patents. <http://www.egagenerics.com/gen-phrmapatents.htm>.
9. European Generic medicines Association. Intellectual Property. Supplementary Protection Certificates in Europe. <http://www.egagenerics.com/doc/spc-europe.pdf>.
10. Komisja Europejska. Dyrekcja Generalna ds. Konkurencji. Badanie sektora farmaceutycznego. Sprawozdanie wstępne. http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/exec_summary_pl.pdf.
11. 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.
12. Borgherini G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs. *Clin. Ther.* 2003; 25 (6): 801–802.
13. Wilner A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behavior* 2004; (5): 995–998.
14. Nightingale S.L. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners. January 28, 1998. <http://www.fda.gov/cder/news/nightgenlett.htm>.
15. Kesselheim A.S. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (21): 2514–2526.
16. US FDA. Revocation of Office of Generic Drug's interim Policy statement on inactive ingredients: Notice. *Fed Regist.* 1999; 64 (23): 340–323, 341.
17. Meyer M.C. Generic drug product equivalence: Current status. *Am. J. Manag. Care*. 1998; 4: 1183–1189.
18. Calvert RT. Bioequivalence and generic prescribing: A pharmacy view. *J. Pharm. Pharmacol.* 1996; 48: 9–10.
19. British National Formulary 1996: No. 31. Pharmaceutical Press, London.
20. Meredith P.A. Generic drugs. *Therapeutic equivalence. Drug Saf.* 1996; 15: 233–242.
21. Raport „Finansowanie ochrony zdrowia w Polsce”, Zielona Księga II, wersja trzecia, Warszawa 29.08.2008.
22. Kardas P. Gdyby nie było generyków. *Gazeta Lekarska* 2005; 6 (173): 14–17.
23. Shrank W.H. i wsp. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (3): 332–337.