



Генеричните лекарства еквивалентни ли са на оригиналните?

Доц. Николай Данчев, д-р Ирина Николова

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“,
Фармацевтичен Факултет, Медицински университет, София

История

Началото на генеричната фармацевтична индустрия е свързано със събитията в антимонополната комисия на американския конгрес от декември 1959 г., която установила неоспорими ценови преимущества при употребата на генерични лекарства и предвидила 41 млн. долара спестяване на разходи за 1959 г., ако 63 лекарства се предписват като генерични, вместо оригиналните.

След изтичане на патента (обикновено 20 години) на оригиналното лекарство, други фармацевтични фирми могат да пуснат на пазара еквивалентен продукт с неговото „генерично“ (INN) или търговско име. В редки случаи (проблеми с патента), генериците могат да се маркетират и преди да е изтекъл патента на оригиналното лекарство, като например в Индия, Китай, Турция и др. страни.

Какво представлява генеричното лекарство?

Съгласно директива 2004 (27) на Европейския парламент от 31 март 2004 г., определението е:

Генеричен лекарствен продукт е лекарствен продукт, който има същия качествен и количествен състав на активните вещества и същата лекарствена форма като референтния лекарствен продукт, и чиято биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт е доказана чрез провеждане на изследвания за бионаличност върху здрави доброволци.

Генеричните лекарства могат да се различават от оригиналните само по неактивните съставки и външен вид на лекарствената форма (цвят, големина, форма), без това да повлиява ефикасността на продукта. Понякога генеричните лекарства могат да се различават като сол или естер на активното вещество, но това също не повлиява крайния терапевтичен ефект на продукта. **Деветте най-важните особености на генеричните лекарства са:**

✦ Генеричното лекарство е еквивалентно на оригиналния продукт, чийто патент вече е изтекъл.

✦ Генеричното лекарство съдържа същата активна субстанция както и оригиналното, но може да се различава от оригиналното по вида и количеството на неактивните си съставки.

✦ Има същата лекарствена форма.

✦ Има същата дозировка.

✦ Има същия начин на приложение.

✦ Генеричното лекарство трябва да има същото качество, ефикасност и безопасност, както оригиналното.

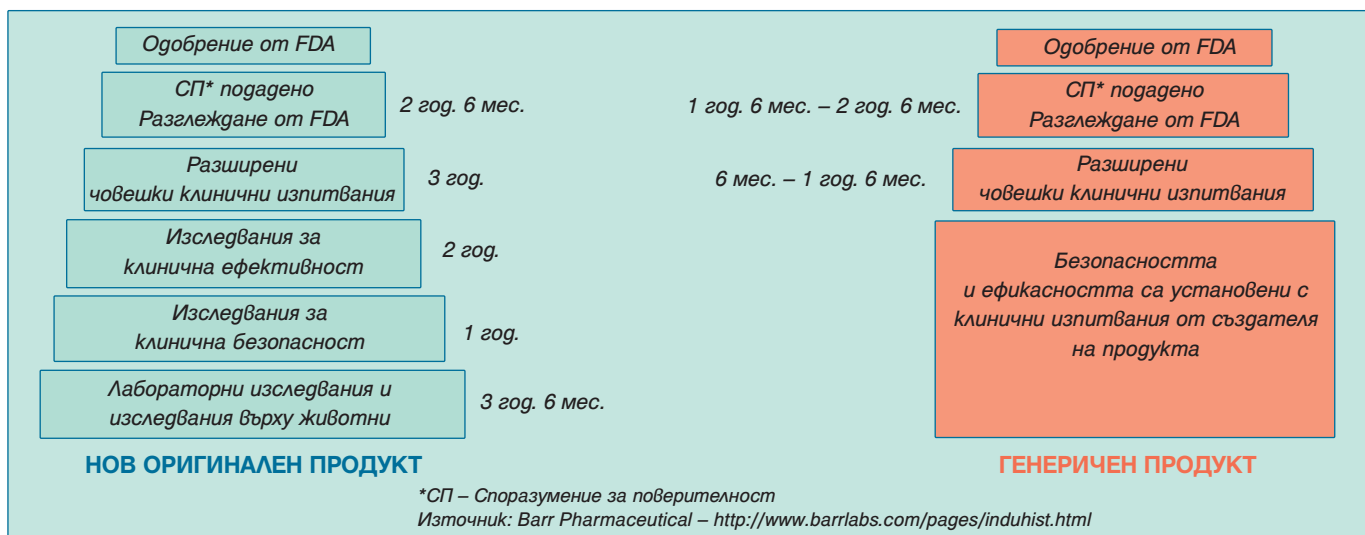
✦ Генеричното лекарство трябва да отговаря на международните производствени стандарти и да позволява унифицирано тестване на терапевтичните агенти (GMP, GLP, GCP).

✦ Генеричното лекарство се произвежда от няколко фармацевтични фирми.

✦ Изискванията за регистрация на оригиналните и на генеричните лекарства на практика са еднакви.

✦ Генеричното лекарство е много по-евтино и достъпно от оригиналния лекарствен продукт.

Съществува и понятието **супергенерици**, които за разлика от обикновения генерик (просто копие на оригинала), се различават по лекарствената форма или пътя на приложение. Такъв пример е паклитаксел за перорално приложение на фирмата Ivax, за разлика от оригиналния Taxol, който се прилага интравенозно. Резултатите от клиничните проучвания показват, че пероралната форма е със сравнима ефикасност на Taxol парентерално, но има по-малко нежелани лекарствени реакции (НЛР). Друг пример за супергенерици е разработването на нова технология за перорална лекарствена форма (Accordion Pill), осигуряваща по-добра бионаличност и позволяваща приемане 1 път дневно. Тази форма е особено подходяща за лекарства,



Фиг. 1. Етапи и продължителност в създаването на лекарства

които се приемат неколккратно дневно. Използвайки технологията Accordion Pill, ще могат да се създадат серия от нови супергенерици.

Етапите и продължителността за създаване на оригинален и генеричен продукт (фиг. 1) варират от 10–12 години за оригинален, докато при генеричен пътят е изключително съкратен и по-бърз – трае 2–4 години. Разходите за създаването на оригинален лекарствен продукт са от 800 млн. до 1.2 млрд. долара, а за генеричен – 300000–400000 долара.

Изисквания към генеричните производители

Съществуват строги правила за разработването, производството и регистрацията на един генеричен продукт. Генеричните лекарства са обект на същото законодателно регулиране, както и оригиналните. Притежателите на разрешението за употреба са длъжни да мониторират използването, ефикасността и безопасността на генеричните продукти. Тези мерки гарантират, че пациентите ще получават ефикасни и безопасни лекарства.

Пазарът на генерични лекарства в ЕС

Европейският съюз стимулира по-бързата регистрация на генеричните лекарства. Съгласно правилото Рош-Болард, прието от Европейския съюз през ноември 2005 г., генеричните компании имат право да разработват копие на оригинално лекарство, чийто патент още не е изтекъл, и да представят докумен-

тацията на регулаторните органи, за да получат разрешение за употреба в деня на изтичане на патента. В момента пазарът на генерични лекарства в ЕС е на стойност около 7 млрд. евро годишно, което е близо 20% от световния пазар на генерични лекарства. В страните от ЕС генеричното производство е най-голямо в Германия (около 41%), Швеция (39%), Дания (30%), Великобритания (22%) и Холандия (12%). Много от фирмите, произвеждащи оригинални лекарства, произвеждат и генерични копия на своите собствени оригинали или на други фирми. Генеричните лекарства съставляват над 40% от всички прескрипции. Поради по-ниската цена около 90% от пациентите предпочитат генеричните лекарства, ако те са им препоръчани от лекаря.

Терапевтична еквивалентност

В дебата около цената на предписваното лечение два термина често се бъркат – а именно генерично заместване и терапевтично заместване (табл. 1). Въпреки че и двата метода се използват за намаляване на цената на лечението, само генеричното заместване дава гаранция, че пациентът получава същото предписано лекарство, без разлика в профила на ефикасност и безопасност, но при много по-ниска цена.

Генерично заместване е разрешено в САЩ, но в ЕС става само при изрично съгласие на лекуващия лекар.

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) изисква задължително клинични проучвания за доказване на терапевтична еквивалентност съгласно правилата на GCP при генно-инженерните лекарствени продукти, т. е. при тях няма понятието генерично копие, а се използва терминът **биоподобни**, като например еритропоетин, човешки растежен хормон, инсулин.

Биеквивалентност

Ключов фактор в производството на генеричен продукт е доказването на биеквивалентност. Два

| | |
|------------------------------------|---|
| Терапевтична еквивалентност | <ul style="list-style-type: none"> ✦ изисква голям брой наблюдения върху пациенти (>1000), тоест мултицентрови проучвания (3 или повече) ✦ изисква много време ✦ изисква много средства |
|------------------------------------|---|

Табл. 1. Терапевтична еквивалентност



фармацевтични продукти са биоеквивалентни, когато са фармацевтично еквивалентни и тяхната бионаличност (скоростта и степента на достигане на активното вещество до системната циркулация) след приложение в еднакви моларни дози е подобна до такава степен, че техните ефекти (ефикасност и безопасност) се очакват да са еднакви. Още преди подаване на документи за регистрация, фирмата трябва да докаже, че генеричното лекарство е биоеквивалентно на оригиналното. Изследванията за биоеквивалентност се провеждат по стандартите на GCP (добра клинична практика) и GLP (добра лабораторна практика) върху здрави доброволци от двата пола, с някои изключения (например лекарства, използвани в онкологията), когато това се прави върху пациенти (табл. 2).

Изследване на биоеквивалентността е задължително при лекарствени средства от определени фармакологични групи, като сърдечно-съдови, антидиабетични, антикоагулантни, химиотерапевтични (антибактериални, антимикотични, антипаразитни, противовирусни), антиепилептични, хормонални, бронходилататори (вкл. метилксантинови производни), имunosупресивни, антистенокардни, цитостатици.

От фармацевтична гледна точка следните лекарствени форми задължително се изследват за биоеквивалентност, като в някои случаи изследванията се правят с прилагане на лекарството на гладно и след нахранване:

- ✦ Перорални конвенционални таблетки.
- ✦ Таблетки с модифицирано освобождаване.
- ✦ Ректални.
- ✦ Трансдермални.
- ✦ Сублингвални.
- ✦ Назални.
- ✦ Инхалаторни.
- ✦ Импланти.

Редица генерични компании се опитват да правят копия на лекарства с променено освобождаване. Технологията на производство и вида на матрицата при MR (модифицирано освобождаване) и SR (забавено освобождаване) лекарствата може до голяма степен да промени свойствата им, независимо от качеството на използваните активни субстанции, помощните вещества, контрола при про-

| | |
|--------------------------|--|
| Биоеквивалентност | <ul style="list-style-type: none"> ✦ изисква ограничен брой наблюдения върху здрави доброволци, т. е. >12 души (в зависимост от продукта) ✦ изисква по-малко време ✦ изисква по-малко средства (~80 000 USD) |
|--------------------------|--|

Табл. 2. Особенности на изследванията за биоеквивалентност

изводство и т. н. Анализите на такива лекарства показват доста големи разлики в бионаличността между оригиналните и генеричните лекарства. Това неминуемо се отразява на ефективността и безопасността на тези медикаменти. Затова и изискванията за биоеквивалентност при тях са изключително високи и изискват клинични проучвания при еднократно и многократно прилагане, често дори и прилагане на гладно и след нахранване, т. е. 4 изследвания за биоеквивалентност. Това се касае например за Indapamide SR.

ЕМА има изключително високи изисквания за биоеквивалентност (фиг. 2) според препоръките от 2010 г. Критериите за статистическа обработка на данните са дадени по-долу.

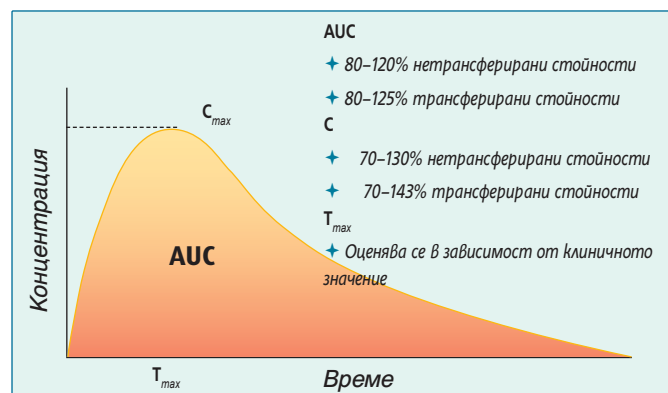
Биофармацевтична еквивалентност (бърза и евтина)

В някои случаи биоеквивалентността може да се замени с биофармацевтична еквивалентност за лекарства с висока разтворимост и преминаване през клетъчните мембрани, т. е. лекарства от I и III клас на биофармацевтичната класификация. Тези изследвания се провеждат за определяне степента на освобождаване на активното вещество от таблетките при *in vitro* условия, имитиращи стомашно-чревно съдържимо.

Винаги ли могат генериците да се използват като заместители на оригиналите?

Общата препоръка е **да не се използват** като заместители генерични лекарства за медикаменти, които имат:

- ✦ Малък терапевтичен индекс (risk от НЛР). Съгласно определението на FDA, лекарства с малък терапевтичен индекс са онези, при които съотношението на средната смъртоносна доза LD50 към средната ефективна доза ED50 е <2. Например, такива лекарства са:



Фиг. 2. Фармакокинетични параметри за оценка на биоеквивалентността



- циклоспорин;
- такролимус;
- левотироксин;
- дигоксин;
- фенитоин;
- Варфарин.

✦ Лекарства с по-особени физико-химични свойства, като нужда от предпазване от овлажняване и светлина, като например натриев валпроат (Депакин).

Фармакокинетичните особености на гадени субстанции са от особено значение за интериндивидуалните разлики. От значение е и расовата принадлежност, т.к. например негроидната раса не е чувствителна на действието на АСЕ-инхибиторите. Полът също е от значение, т.к. някои калциеви антагонисти дават големи разлики в действието си при мъже и жени. Особено трябва да се внимава и не се препоръчва да се използва лекарство с незабавно освобождаване (обикновена лекарствена форма) като заместител на лекарство с контролирано освобождаване.

Напоследък редица често срещани заболявания с голямо социално значение се лекуват с генерични лекарства (табл. 3).

Икономически ефект

Като цяло икономическата полза от пускането на пазара на генерични лекарства е за обществото като цяло, включвайки не само пациентите, а и здравно-осигурителната система, с оглед намаляване на разходите. С промяната в структурата на населението (с тенденция към застаряване) се повишава ролята на генеричните лекарства в поддържане на стабилна здравно-осигурителна система. Основната роля на генеричните лекарства се изразява в достъпността до качествена, сигурна и ефикасна терапия с лекарства, алтернативни на оригиналните. Генеричните лекарства са с 20 до 90% по-евтини, което осигурява над 20 милиарда евро спестявания на година в ЕС в здравно-осигурителните фондове. Наблюдавано явление е, че пациентите (особено възрастни и хронично болни) не закупуват предписаните им лекарства по финансови причини, т.е. генериците осигуряват ефикасно и достъпно лечение на всеки пациент, независимо от доходите.

Генеричните лекарства генерират 5 основни ползи за обществото:

- ✦ насърчаване на конкуренцията между производителите на генерични и оригинални лекарства;
- ✦ по-ниски цени (от 20 до 80%);
- ✦ конкуренцията е основен стимулатор на иновациите в изследователската и производствената дейност;

| Състояние | Утвърдени генерици |
|--|--|
| Алергични риносинусити | назален fluticasone |
| Доброкачествена хиперплазия на простатата | Finasteride |
| ХОББ | Ipratropium bromide, albuterol, инхалационен triamcinolone, beclomethasone |
| Депресия | Sertraline, paroxetine, citalopram |
| Диабет | Glipizide, glimeperide, metformin, acarbose, инсулини |
| ГЕРБ | Ranitidine, omeprazole |
| Сърдечна недостатъчност | Digoxin, ACE-инхибитори, бета-блокери |
| Хипертония | ACE-инхибитори, бета-блокери, диуретици, блокери на калциевите канали |
| Хипотиреоидизъм | Levothyroxine |
| Безсъние | Zolpidem, zaleplon, trazodone |
| Хиперхолестеролемия | Lovastatin, pravastatin, simvastatin |
| Остеопороза | Alendronate |
| Хиперактивен пикочен мехур | Oxybutynin ER |
| Болка | Дълго действащ morphine sulfate ER, трансдермален fentanyl |
| Паркинсонова болест | Ropinirole, levodopa/carbidopa |

АСЕ – ангиотензин-конвертиращ ензим
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест
ГЕРБ – гастро-езофагеална рефлуксна болест

Табл. 3. Примери за терапия на хронични състояния с утвърдени генерични лекарства

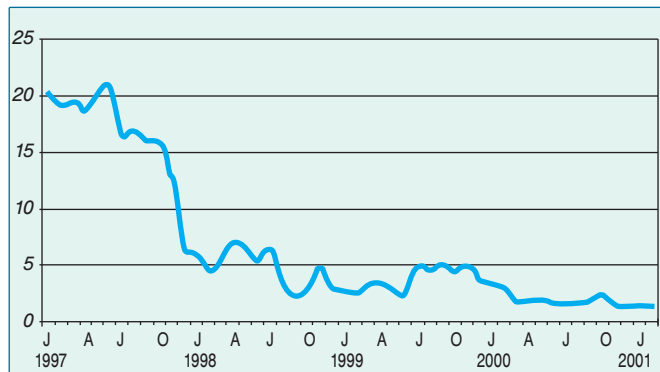
- ✦ Възможност за спестявания в бюджета;
- ✦ пренасочване на спестените средства към закупуване на скъпи оригинални лекарства, когато това е необходимо.

Новите разработки на оригинални лекарства значително намаляват през последните десетилетия. В последните години ново-регистрираните оригинални лекарства обикновено са разновидност на по-стари продукти, но с ново име, по-висока цена и с малко или без никаква нова терапевтична стойност.

След падането на патентната защита обикновено се появяват повече от 1 генерици. Името на генеричните лекарства се формира по 2 начина:

- ✦ международното непатентно име (INN) плюс името на компанията, или
- ✦ собствено търговско име.

При първия случай конкуренцията между генеричните производители е по-голяма. Колкото са повече генеричните производители, толкова повече пада цената на лекарствата. Но трябва да се има предвид, че фирмите-производители на оригинални лекарства обикновено с падането на патента и появата на генерици също намаляват цената на оригиналното лекарство с цел конкурентноспособност. Намаляването



Фиг. 3. Цена на ранитидин 1997–2001г.

на цената на оригиналното лекарство зависи до голяма степен от това доколко е силна генеричната конкуренция, както и от това дали фирмата е подготвила нов иновативен продукт, който да заеме мястото на този с вече отпаднал патент.

Изключително голяма е разликата в цените на лекарствата. Обикновено първият генерик е 70–80% от цената на оригинала, докато десетият генерик е едва 10–20% от цената на оригинала. Това е видно от следващата графика за спад на цената на Zantac след появата на генеричен ранитидин (фиг. 3).

Производителите могат да предложат по-ниска цена на генеричните лекарства поради следните причини:

- ✦ Не дават пари за научно-изследователска дейност и откриване на нови лекарства.
- ✦ Не дават пари за предклинични и клинични проучвания за доказване на ефикасност и безопасност. Те само трябва да докажат, че двете лекарства са биоеквивалентни.
- ✦ Възползват се от маркетинговия опит (обикновено около 10 години), натрупан с оригиналното лекарство.

Средната цена на генерично лекарство спада с около 40–50% при до 10 производители и с над 60% при над 10 производители (табл. 4).

Заклучение

Пазарът на генерични лекарства в Европа нараства с 12–15% годишно в сравнение с 5–7% на оригиналните лекарства. Съвременната лекарствена терапия е немислима без съществуването на генерични лекарства с доказано качество, с оглед спазване на фармако-икономическите изисквания за достъпност на лечението. Над 70% от общопрактикуващите лекари считат генеричните лекарства за еднакво безопасни и ефикасни като оригиналните и редовно ги предписват.

| | |
|----------------|--------|
| Белгия | 20% |
| Италия | 20–25% |
| Испания | 25–30% |
| Германия | 25–35% |
| Франция | 40–50% |
| Канада | 80% |
| Великобритания | 50–90% |

Табл. 4. Ценови разлики между оригиналните лекарства и генеричните в някои страни

Тези лекари считат, че пациентите (особено тези с хронични заболявания) трябва да приемат един и същи генеричен продукт през целия курс на лечение. Останалите лекари не се съобразяват с цената на лекарствата и рядко или никога не предписват генерични лекарства, опасявайки се от недостатъчна ефикасност и по-чести НЛР.

В заключение, икономическият фактор е основен движещ фактор в предписването на генеричните лекарства. Сред лекарите и пациентите все още битува недостатъчно разбиране за ефикасността и безопасността на генеричните лекарства. Стратегията за повишаване на предписването на генерични лекарства включва информираност на лекари-специалисти, общопрактикуващи лекари, фармацевти и пациенти от страна на правителството и генеричните компании относно ползите от предписването на генеричните лекарства и тяхната ефикасност и безопасност.

Литература

1. Armando YP, Schramm SG, Silva Mde F, Kano EK, Koono EE, Porta V, Serra CH. Bioequivalence assay between orally disintegrating and conventional tablet formulations in healthy volunteers. *Int J Pharm* 2009 Jan 21; 366(1–2):149–53.
2. Chen AY, Wu S. Dispensing pattern of generic and brand-name drugs in children. *Ambul Pediatr* 2008 May–Jun; 8(3):189–94.
3. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006 Apr; 15(3):165–76. Review.
4. Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs. *New Engl J Med* 2007; 357:1993–6.
5. Le Corre P. Bioequivalence and generics of index drugs with narrow therapeutic margins. *Presse Med* 2010 Feb; 39(2):169–76.
6. Lexchin J. The effect of generic competition on the price of brand-name drugs *Health Policy* 2004; 68(1):47–54.
7. Motola D, De Ponti F. Generic versus brand-name medicinal products: are they really interchangeable? *Dig Liver Dis* 2006 Aug; 38(8):560–2.
8. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci* 2006 May; 28(1 Seizure 2):1–6.
9. Zarowitz BJ. The generic imperative. *Geriatr Nurs* 2008 Jul *Seizure* Aug; 29(4):223–6.