

Е.И. Тарловская, г. Киров, РФ

Генерики и оригинальные препараты: Взгляд практического врача

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в 2004 г. приняла резолюцию, провозгласившую радикальное увеличение безопасности лечения приоритетной задачей ВОЗ [1]. В этой резолюции особый акцент сделан на праве больного знать все о своем заболевании, методах его лечения и на необходимости получения информированного согласия больного на лечение. В связи с этим следует учитывать, что информированное согласие предполагает заведомое разъяснение пациенту различий между «аналогами» лекарственных средств (ЛС). Однако только 60% врачей обнаруживают знакомство с такой постановкой вопроса [2].

Проблема генерических препаратов чрезвычайно актуальна для России. Во-первых, потому что в РФ — самая большая доля генериков на фармацевтическом рынке (78-95%) (рис. 1). Некоторые оригинальные ЛС имеют огромное количество генериков. Так, у Вольгарена — 120 генерических «копий», что само по себе противоречит международной практике. Обычно же на фармацевтическом рынке присутствуют 4-5 генериков, качество которых скрупулезно проверено при регистрации препаратов.

Во-вторых, потому что генерики, производимые в РФ, в большинстве своем — низкого качества. Так, Сергей Иванов, первый заместитель Председателя Правительства РФ на встрече с членами Общественной палаты заявил: «Я не могу не упомянуть проблему фармакологической промышленности. Наряду с лесной и рыбной отраслями, я их отношу к самым криминализированным в экономике России. Ведь там и контрафакта полно, а даже если это не контрафакт, то качество все равно низкое. Здесь давно пора навести порядок».

Так чем же генерический препарат отличается от оригинального?

Оригинальный лекарственный препарат — это впервые синтезированное, прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС, защищенное патентом на срок до 20 лет. Только по истечении срока действия патента возможно воспроизведение ЛС любой фармацевтической компанией: создается генерик. Таким образом, генерик должен появляться значительно позже оригинального препарата. Однако уже на этом этапе в РФ имеют место нарушения. Например, патент на оригинальный азитромицин истек только в 2007 г. (!), а в РФ уже зарегистрировано не менее 14 генериков.

Термин «генерик» возник в 70-е годы XX века, когда считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым (генерическим) именем, в отличие от оригинального ЛС, которое продавалось под специальным торговым наименованием. Смысл этого правила заключался в том, что оно облегчало распознавание оригинального ЛС среди препаратов-аналогов. В настоящее время генерики часто имеют собственные названия, что не позволяет различать генерики и оригинал. Например, оригинальный препарат диклофенака называется Вольгарен (Новартис), а генерики, которые теоретически должны называться родовым (генерическим) именем диклофенак, имеют самые разнообразные наименования.

В целом основными признаками генерика должны являться:

- отсутствие патентной защиты;
- сравнительно низкая цена;
- назначение и продажа под непатентованным наименованием (МНН);
- почти полное соответствие оригинальному продукту по составу (вспомогательные вещества могут быть иными);
- соответствие фармакопейным требованиям;

• производство в условиях GMP (надлежащая производственная практика).

Однако в РФ генерики сегодня это:

- сравнительно низкая цена — не всегда;
- назначение и продажа под непатентованным наименованием (МНН) — далеко не всегда;
- почти полное соответствие оригинальному продукту по составу (вспомогательные вещества могут быть иными) — большие проблемы;
- соответствие фармакопейным требованиям — не всегда;
- производство в условиях GMP — не всегда.

лекарства, содержащие одинаковый терапевтический компонент, представленный в виде различных солей, эфиров или комплексов, либо в различных дозах».

К сожалению, в РФ отменен аналитический контроль генерических препаратов на этапе регистрации, он проводится только для новых отечественных ЛС.

Биологическая эквивалентность

«Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, обладающие сопоставимой биодоступностью, изученной

в сходных экспериментальных условиях. Под биодоступностью понимается скорость и доля всасывания активного ингредиента или активного компонента лекарства, которое начинает действовать в точке приложения».

В сущности, биоэквивалентность — это эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и генерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма. Тест проводится с участием 18-24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого генерика (для пролонгированного препарата — 5 суток приема), затем после нескольких периодов

полувыведения принимают аналогичную дозу оригинального препарата. При сравнении двух графиков фармакокинетики различия не должны превышать 20% (рис. 2). Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех генерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность — это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата.

Если генерик разрешен к применению в других странах, он регистрируется в РФ по упрощенной схеме (без определения биоэквивалентности). Только генерики новых производителей исследуются на биоэквивалентность. Из 1256 зарегистрированных в 2001 г. зарубежных препаратов только 22 прошли экспертизу на биоэквивалентность при регистрации в РФ. Таким образом, при регистрации зарубежных генериков в РФ мы полностью доверяем досье,

представляемым фармацевтическими компаниями. Такая «доверчивость» дорого обходится пациентам. Так, по мнению директора Государственного фармакологического центра МЗ Украины В.Т. Чумака — «...ни один из 150 имеющихся на рынке Украины препаратов диклофенака по своим фармакокинетическим свойствам не соответствует Вольгарену».

Хорошо известен пример контрольной проверки биоэквивалентности генериков оригинальному кларитромицину. Работа С.Н. Nightingale была представлена в 2000 г. на 5-й Конференции по макролидам, азалидам, стрептограммам, кетолидам и оксазолидинонам в Севилье. Автор сравнил оригинальный препарат кларитромицин с 40 копиями в отношении биоэквивалентности, применив стандарты Американской фармакопеи. Исследование показало, что 70% генериков растворяются значительно медленнее оригинального препарата, что критично для их усвоения. 80% генериков отличаются от оригинала по количеству действующего начала в одной единице продукта. Количество примесей, не имеющих отношения к действующему началу, в большинстве образцов больше, чем в оригинале. В «лучшем» генерике их было 2%, в «худшем» — 32%.

Терапевтическая эквивалентность

«Терапевтически эквивалентными лекарственными препаратами могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями в инструкции».

Генерик терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены.

Надо отметить, что сравнительное исследование должно проводиться по определенным правилам (GCP — надлежащая клиническая практика) и должно быть:

- независимым;
- многоцентровым;
- рандомизированным;
- контролируемым;
- длительным (средняя продолжительность приема ЛС);
- с жесткими конечными точками (смерть, инфаркт, инсульт).

Такого рода исследования выполнены только для единичных генериков, применяемых в РФ. К сожалению, данные клинических исследований при регистрации в РФ обязательны только для новых оригинальных препаратов, эффективность и безопасность генериков остается без внимания.

Отсутствие исследований на терапевтическую эквивалентность при регистрации генериков имеет многочисленные негативные последствия. Так, в хорошо известном исследовании противозипелитических препаратов было показано, что переход с оригинального ЛС Тегретола на генерик приводил в 70% случаев к негативным последствиям, а в 30% случаев к значимому повышению частоты приступов.

По мнению профессора В.А. Насоновой, «...распространение в РФ огромного количества генериков диклофенака, не всегда обладающих основными качествами

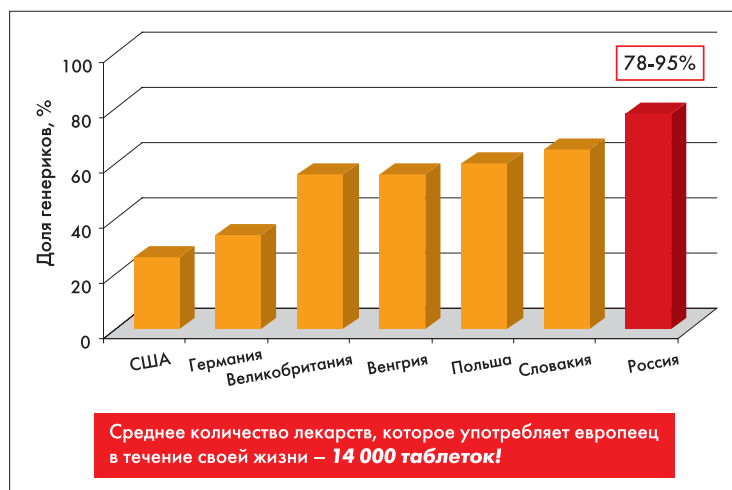


Рис. 1. В РФ самая большая доля генериков на фармацевтическом рынке

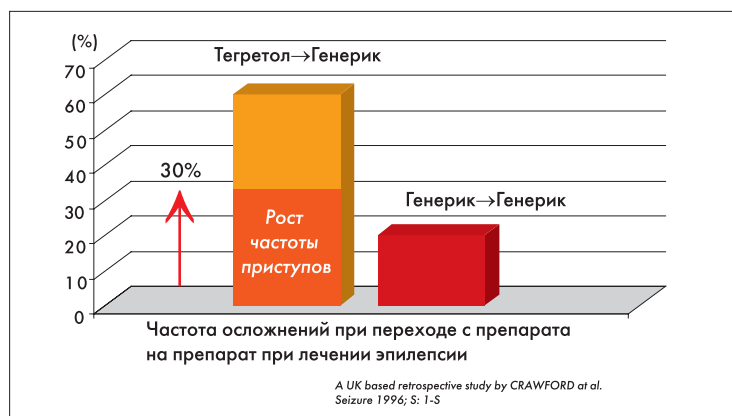


Рис. 2. Эпилепсия: переход от брендов к генерикам стал причиной осложнений

В законе РФ «О лекарственных средствах» (1998) введено определение понятия «воспроизведенные лекарственные средства», однако в нем упущен центральный элемент: не указано, что они являются копиями или аналогами оригинальных препаратов.

Согласно международному стандарту генерик — это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом.

Фармацевтическая эквивалентность

Фармацевтическая эквивалентность предполагает содержание одних и тех же активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме; соответствие требованиям одних и тех же или сходных стандартов. «Фармацевтически альтернативными являются



Рис. 3. Контроль качества лекарств в развитых странах

оригинального ЛС, стали заметно влиять на авторитет Вольфарена».

Примером отсутствия терапевтической эквивалентности являются результаты сравнительного изучения антигипертензивной эффективности генериков эналаприла и оригинального ЛС – Ренитека. Продемонстрировано, что дозе Ренитека 12 мг, необходимой для достижения целевого АД, были эквивалентны различные дозы генериков.

Таким образом, особенностями генериков в РФ являются:

- появление многих генериков в России раньше соответствующих оригинальных ЛС;
- отсутствие данных о терапевтической эквивалентности с оригинальным ЛС;
- относительно высокие цены генериков;
- самая высокая доля генериков на фармацевтическом рынке.

Интересными являются сведения о том, из чего складывается стоимость оригинальных ЛС и генериков. 80% стоимости оригинального ЛС составляет стоимость исследований эффективности и безопасности препарата, а 20% стоимости – это стоимость синтеза лекарственного вещества. Вообще процесс создания оригинального ЛС очень длительный и дорогостоящий. Сначала создается молекула, потом она оценивается в исследованиях на клетках и тканях, затем на животных. После этого следуют три этапа клинических исследований на здоровых добровольцах и пациентах. После завершения клинических исследований ЛС проходит регистрацию.

Исследование оригинального ЛС продолжается и после регистрации. Проводятся с соблюдением правил GCP так называемые пострегистрационные исследования.

Известно, что только 1 из 5000 молекул доходит до рынка в виде ЛС. Этот путь продолжается 12-15 лет и «стоит» от 800 млн до \$1 млрд. Прибыльными являются только 1-2 из вновь созданных ЛС.

Таким образом, преимуществами оригинальных ЛС являются:

- доказанная эффективность;
- доказанная безопасность;
- инновационность;
- воспроизводимость эффекта;
- жесткий контроль качества.

Процесс создания генерика происходит совершенно иначе. Отсутствуют три этапа клинических исследований, перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности. 50% себестоимости составляет стоимость активной субстанции. Для того чтобы снизить стоимость, фармацевтические компании либо изменяют методы синтеза, либо ищут возможность приобретения наиболее дешевых субстанций. В целом приобретение активной субстанции у компаний, специализирующихся на ее производстве, является общепринятой практикой. Зачастую активная субстанция приобретает в странах, мало доступных для контроля: Китай, Индия, Вьетнам. Поставки субстанций происходят через большое количество

посредников, сведения о месте производства обычно не публикуются, и готовый продукт рекламируется как изготовленный в высокоразвитой стране.

Качество наполнителей тоже имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В том, что генерики отличаются от оригинала составом вспомогательных веществ, можно легко убедиться, изучив данные фармацевтических справочников.

Таким образом, источниками низкой стоимости генерических ЛС являются:

- отсутствие клинических исследований;
- отсутствие сравнительных исследований с оригиналом;
- отсутствие изучения профиля безопасности.

Могут ли генерики низкого качества повлиять на здоровье нации? Да, могут. Например, применение генерических антибиотиков приводит к хронизации заболеваний, резистентности бактерий, вирусов и грибов к антимикробным препаратам, росту инвалидизации и смертности.

Несоблюдение международных требований к генерикам в РФ влечет за собой огромные потери от «выгодной» цены вследствие затрат на повторные госпитализации, большие дозы ЛС и лечение побочных эффектов.

Как решается проблема генерических препаратов в развитых странах? Прежде всего это жесткий контроль качества на каждом этапе пути ЛС от производителя к пациенту (рис. 3). Кроме того, в развитых странах имеет место отрицательное отношение к биоэквивалентности как к единственному способу оценки равнозначности лекарств. Для того чтобы считать генерик качественным, необходимо проведение клинических исследований на терапевтическую эквивалентность.

Очень важно то, что врач имеет полную информацию о том, какое ЛС является оригинальным препаратом, а также о качестве генерических препаратов. В США генерики разделены на группы «А» и «В». Код «А» присваивается генерикам, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3-4%. Генерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному препарату по финансовым соображениям. Код «В» присваивается генерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Генерик с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому генерику с кодом «А». Сведения о статусе лекарственных препаратов – общедоступны и содержатся в справочнике Orange Book. В аптеке провизор может отпустить больному препарат только с тем торговым названием, которое выписал врач.

Как решить проблему генериков в России? Конечно, наиболее кардинальным является изменение законодательства,

приведение его в соответствие с законодательством цивилизованных стран. Пока этого не произошло, возможно оценивать качество генериков по некоторым весьма существенным критериям.

Во-первых, по мнению экспертов качество генерика вполне удовлетворительно, если ЛС зарегистрировано в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены РИС-PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (старые члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур). Важно именно место регистрации, а не производства ЛС.

Во-вторых, генерик имеет достойное качество, если компания-производитель доказала терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному препарату в пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях [15].

В-третьих, должна быть уверенность, что при производстве генерика соблюдаются правила GMP [16].

Что делать врачу в России, если он хочет качественно лечить пациента? Скорее всего, назначать оригинальный препарат при наличии такой возможности или выбрать качественный генерик при невозможности назначить оригинальный препарат по финансовым соображениям.

Может ли практический врач в РФ заниматься оценкой качества генериков? Конечно нет, хотя многие врачи пытаются это делать. Однако это не входит в задачи практического врача, который просто должен иметь на рабочем столе источник достоверной информации о ЛС, в том числе о том, какой препарат является оригинальным, а какой генерическим, какой генерик относится к группе «А» и является качественным, а какой к группе «В» и не может быть заменой оригинальному ЛС и более

качественному генерику. Тогда практический врач будет спокойно назначать то ЛС, которое считает нужным для данного больного. Кроме того, в этом случае врач должен иметь гарантию, что пациент в аптеке получит именно то ЛС (с тем торговым наименованием), которое выписано в рецепте. В нашей стране, к сожалению, нельзя допускать выписку рецептов по МНН, так как на фармацевтическом рынке присутствует огромное количество генерических ЛС очень различного качества. Врач же, как лицо юридически отвечающее за качество лечения пациента, должен быть уверен, что пациент получит именно то ЛС, которое он больному назначил.

Что делать пациенту в РФ? Начать задавать правильные вопросы врачу и государству, а также перестать экономить на здоровье. Хорошо известно, что население нашей страны на биологические добавки тратит в 10 раз больше средств, чем на лекарства [17].

Но, наверное, больше всего вопросов по поводу того, почему врач не имеет информации о том, какое торговое наименование соответствует оригинальному препарату, а какое генерическому. Почему в РФ отсутствует справочник ЛС, где это было бы указано? Ответственность за недостаточную информированность врача несет государство, которое должно обеспечивать все категории населения непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС [18]. Полноценное лекарственное средство – это лекарственный продукт плюс полноценная информация о нем. Безусловно, наиболее простым решением проблемы с точки зрения практического врача был бы допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных генерических ЛС.

Список литературы находится в редакции.
Человек и лекарство, 2008, т. 16, №5



МОВАЛІС
МЕЛОКСИКАМ

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ

**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**

Boehringer Ingelheim

Представництво Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Регістраційні посвідчення: UA/2463/01/01, UA/2463/02/01, UA/2463/03/01, UA/2463/02/02