

Оригинальные препараты и дженерики: фактор доказательного соответствия

После вступления в силу с 1 июля с.г. приказа Минздрава, обязывающего врачей выписывать лекарства по МНН, фармспециалистам все чаще приходится самим решать, какой именно препарат (торговое наименование) из множества альтернативных вариантов порекомендовать покупателю. А значит, часто приходится выбирать между оригинальными средствами и дженериками.

Различия оригинаторов и дженериков не раз обсуждались в профессиональной прессе. Однако по сути лишь сейчас для сотрудников аптек это вопрос переместился из области теоретического интереса в предметную плоскость. Дополнительную актуальность теме придает и тот факт, что, согласно последним исследованиям компании Comcon Synovate (2012 г.), 63% потребителей вовсе не знают, в чем разница между оригинальными и воспроизведенными препаратами, а 19% убеждены, что отличие ограничивается лишь ценой.

По определению

Для начала вспомним основные определения.

Оригинальный препарат — это препарат-первопроходец в своем МНН-сегменте. Он представляет собой впервые синтезированную активную молекулу, прошедшую полный цикл доклинических и клинических исследований. В течение нескольких лет после выхода на рынок оригинатор защищен патентом. Уже из этой характеристики становятся очевидны первые принципиальные отличия оригинальных средств как класса: в большинстве случаев они дороже дженериков (производителю необходимо компенсировать колоссальные исследовательские затраты), но в то же время лучше изучены и имеют значительно больший стаж практического применения.

Дженерик — это, как правило, более дешевый препарат-копия, выпускаемый другим производителем на основе того же активного вещества, что и оригинатор, после истечения срока его патентной защиты. Поскольку дженерики являются «вторичными продуктами», в России они могут проходить ускоренную экспертизу в процессе регистрации. При этом с качественной точки зрения они должны соответствовать оригинальному средству-эталону по целому ряду «технических характеристик».

С точки зрения клинициста, дженерики должны быть сопоставимы с оригинальными препаратами по всем основным показателям эффективности, безопасности, переносимости и качества. При этом существует несколько видов лекарственной эквивалентности: фармацевтическая, которая касается тождественности состава, дозы активного вещества, силы его действия и лекарственной формы; биоэквивалентность, которая подтверждает сопоставимость фармакокинетических параметров; терапевтическая эквивалентность, отражающая сравнимость фармакодинамических эффектов, переносимости и безопасности дженерика относительно оригинатора.

Основные фармакокинетические показатели воспроизведенного и оригинального препаратов, как правило, оцениваются в исследованиях на биоэквивалентность. В соответствии с требованиями, предъявляемыми в нашей стране и международном сообществе, при правильном проведении этих исследований все изучаемые параметры препаратов должны быть сопоставимы в пределах установленного доверительного интервала. О биоэквивалентности можно говорить, если 90%-ный доверительный интервал AUC (площадь под кривой кон-

центрации в плазме крови в зависимости от времени) и C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) для соотношения дженерик/оригинальный препарат находится в границах значений от 0,80 до 1,25.

Для подтверждения этих показателей проводится целый ряд фармацевтических исследований, доклинические исследования на животных и необходимые КИ с участием пациентов и здоровых добровольцев. Это очень сложная система, которая определена для каждого класса, группы лекарств, а иногда и для конкретного МНН или конкретной нозологии.

Мировая практика применения воспроизведенных лекарственных препаратов подразумевает, что дженерик — «качественная копия» оригинального препарата, более привлекательная по цене. Это связано с тем, что дженерик не должен проходить многолетних (иногда десятки лет) и крайне дорогостоящих исследований по поиску и всестороннему изучению основного действующего вещества. Дженерик производится из такого же действующего вещества, как и оригинальный препарат, правда, отличается по составу вспомогательных веществ. Иногда возможно и отличие по спектру целевых заболеваний — чаще всего в случае, если у того или иного препарата имеется действующий патент на определенные показания.

Корневые расхождения

Как видим, дженерики должны быть эквиваленты оригинаторам по трем основным параметрам. Однако неизбежен вопрос, насколько должно соотноситься с реальным. И здесь можно констатировать: на практике серьезные и принципиальные различия между оригинальными и воспроизведенными препаратами, способные повлиять на их сравнительную эффективность и безопасность, могут наблюдаться уже на базовом уровне — уровне фармацевтической и биоэквивалентности.



Светлана СУСЛИНА, канд. фарм. наук, доц. кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГБОУ ВПО РУДН:

— На терапевтически значимые различия между оригинальными препаратами и дженериками оказывают влияние многие фармацевтические факторы. В случае одинаковой лекарственной формы наиболее существенными будут химическая модификация лекарственного вещества, композиция вспомогательных веществ, полиморфизм веществ, а также технология получения лекарственной формы.

Если химические модификации лекарственного вещества (например, различные соли) можно и нужно сравнивать по растворимости, а следовательно, по скорости высвобождения и всасывания (биоэквивалентность), то в случае с полиморфизмом, который, как правило, является результатом технологии получения

активной фармацевтической субстанции (АФС), все гораздо сложнее. Дело в том, что полиморфизмом, а именно метастабильной модификацией АФС, занимаются, как правило, производители оригинальных субстанций и лекарственных препаратов на их основе, поскольку они заинтересованы в наивысшей эффективности и безопасности конечного продукта. Производители дженериков в целях сокращения затрат для сравнения с оригиналом используют формальную фармакопейную базу, которая, увы, не обладает возможностями контроля полиморфизма субстанций.

Композиция вспомогательных веществ в составе оригинального и воспроизведенного препаратов также будет отличаться — в сторону удешевления в последнем случае. Ведь, если дозировка АФС в препарате составляет 1—10 мг, то это значит, что более 99% веществ являются вспомогательными. Поскольку их качество фактически не контролируется и нормировано лишь декларативно, то возможность сэкономить на них очевидна. Различия же в составе вспомогательных веществ могут заметно влиять на эффективность и безопасность препаратов.

Технология получения лекарства, включая общую схему производства и оборудование для отдельных стадий и операций, у производителя дженерика, как правило, ориентирована на широкий диапазон препаратов, а не на конкретный препарат и его АФС, как у оригинатора. Этот фактор также может влиять на качество конечного продукта, его срок годности и др.

Наконец, следует помнить, что при оценке биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препарата официально допускаются отклонения фармакокинетических показателей в пределах ±20%. Насколько такое допущение правомерно — большой вопрос.

Фактор доказательности

Весьма не просто в России обстоит дело и с непосредственным изучением терапевтической эквивалентности — сравнительной оценки реальной эффективности и безопасности оригинальных препаратов и дженериков в одинаковых клинических условиях. В гл. 6 ст. 26. Закона «Об обращении лекарственных средств», посвященной ускоренной экспертизе дженериков при их регистрации, написано: «При проведении такой процедуры предоставляются информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения».

Обратим внимание на слово «или», заключенное в скобки. По сути приведенная формулировка означает, что исследование терапевтической эквивалентности для дженериков необязательно. Поскольку такие исследования, особенно адекватные и релевантные, весьма затратны, многие производители дженериков имеют законную возможность обойтись без них из соображений экономии.

Неудивительно, что на практике (которая, как гласит афоризм, «критерий истины») оригинальные средства обычно имеют куда более солидную доказательную базу. Причем в большинстве своем они превосходят дженерики не только по количеству проведенных клинических исследований (КИ), но и по их качеству (дизайну). Так, достоверным подтверждением заявленных показателей эффективности и безопасности препарата служит наличие у него рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, которые считаются эталонным видом КИ. Вкратце их суть заключается в следующем: пациенты, участвующие в испытании, случайным образом распределяются по разным группам (например, группам, получающим исследуемое средство и плацебо). При этом ни пациенты, ни врачи не знают, кто получает испытываемый препарат, а кто — плацебо (или «препарат сравнения»). Все это сводит к минимуму вероятность искажающего влияния на результаты КИ субъективных факторов.

Многие западные оригинальные препараты имеют в своем «послужном списке» такие исследования. Примеров здесь можно привести массу. Скажем, оригинальный ингибитор АПФ Ренитек (эналаприл) в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях CASSIC и CONSENSUS показал достоверное и статистически значимое уменьшение риска смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями¹, оригинальный тиазидный диуретик Арифон ретард (индапамид) в аналогичном по дизайну исследовании NYWET наглядно продемонстрировал выраженную тенденцию к снижению сердечно-сосудистой и некардиальной летальности, смертности от ИБС и ХСН у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте старше 80 лет² и т.д.

Отметим, что исследования данного вида есть в активе не только у зарубежных лекарственных брендов, но и у ряда отечественных оригинаторов. К примеру, российский оригинальный препарат Мексидол, единственный среди препаратов с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат, прошел (Скворцова В.И., Стаховская Л.В. с соавт., 2006 г.) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности в острой фазе ишемического инсульта. Результаты КИ показали, что применение Мексидола в дозировке 300 мг/сут. по сравнению с плацебо достоверно ускоряет регресс неврологических нарушений и восстановительную динамику после инсульта, улучшает исход заболевания³.

Таким образом, при формальном тождестве оригинальные препараты и дженерики в одинаковой форме выпуска помимо стоимости имеют ряд других, порой более существенных различий. Именно оригинаторы в большинстве случаев содержат химически оптимальный состав действующих веществ, максимально продуманную композицию вспомогательных компонентов, наконец, более солидную доказательную базу эффективности и безопасности. Разумеется, на основании этого нельзя утверждать, что любой оригинатор всегда будет лучше по качеству, чем любой препарат-копия. Однако, как правило, аргументов в пользу такого утверждения значительно больше именно у оригинальных препаратов.

¹European Journal of Clinical Pharmacology, 1995;49:95—102; American Journal of Cardiology, 1990; 66:40D—5D.

²The New England Journal of Medicine, 2008; 358(18).

³«Инсульт», 2006, № 18, стр. 47—54.