

Генерики в реальной клинической практике

Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Тарловская Е.И. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии, председатель Вятского Кардиологического общества, член правления ВНОК.

Контактная информация: Кировская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии, ул. К. Маркса, д. 112, 610027 Киров, Россия (Тарловская Екатерина Иосифовна).

Резюме

В статье рассматриваются актуальные вопросы использования генерических и оригинальных препаратов, включая проблемы эффективности, безопасности и фармакоэкономические аспекты.

Ключевые слова: генерики, оригинальные препараты, клиническая практика.

Generics in clinical practice

E.I. Tarlovskaya

Kirov State medical Academy, Kirov, Russia

Corresponding author: Kirov State Medical Academy, Hospital Therapy Department, 112 K. Marx st., 610027 Kirov, Russia (Tarlovskaya Catherine, MD, PhD, Professor at the Hospital Therapy Department, the Chairperson of Vyatka Cardiology Society, the member of Society of Cardiology of Russian Federation).

Abstract

The topical problems of original drugs and generics, including their efficacy, safety and pharmacoeconomic issues, are discussed in the paper.

Key words: generics, original medication, clinical practice.

Статья поступила в редакцию: 27.08.09. и принята к печати: 29.08.09.

Проблема выбора лекарственного препарата для конкретного пациента в практике врача в РФ очень не проста. Что лучше назначить: генерик или оригинальный препарат? Если генерик, то какой? Какая принципиальная разница между генериками и оригинальными препаратами? Если послушать медицинских представителей оригинальных компаний, то различия как «между небом и землей», в то время как, по словам представителей генерических компаний, различий практически нет, и для рекламы генериков используют результаты клинических исследований оригинальных препаратов. К сожалению, в ВУЗах на цикле клинической фармакологии студенты не получают ответы на эти вопросы.

Насколько проблема выбора между генериками и оригинальными препаратами актуальна для России? Любый практический врач знает, что крайне актуальна. Если мы обратимся к справочнику «Синонимы лекарственных средств» под редакцией Г.В. Шашкова, В.К. Лепехина и Н.В. Юргеля [1], то для того чтобы назначить эналаприл, надо рассмотреть 27 наименований препаратов, а для назначения диклофенака — 54 наименования!

По определению Европейского агентства по ле-

карственным средствам (ЕМЕА — European Medicines Agency), «**оригинальный лекарственный препарат** — это впервые синтезированное, прошедшее **полный цикл доклинических и клинических исследований** лекарственное средство, защищенное патентом на срок до 20 лет» [2] (выделено авт. — Тарловской Е.И.). Только по истечении срока действия патента возможно воспроизведение препарата любой фармацевтической компанией, то есть создание генерика, и именно наличие доклинических и клинических исследований принципиально отличает оригинальный препарат от генерика.

В идеале, согласно международному стандарту, **генерик** — это лекарственный продукт с доказанными тремя видами эквивалентности оригиналу: фармацевтической, биологической и терапевтической. Но для того чтобы генерик попал на рынок в РФ, согласно нашему законодательству, достаточно только двух видов эквивалентности: фармацевтической и биологической. В Федеральный закон 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 [3].

Фармацевтическая эквивалентность — это физико-химическая эквивалентность по составу, то есть, должно быть «содержание одних и тех же активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме; соответствие требованиям одних и тех же или сходных стандартов» [2].

Биологическая эквивалентность — это эквивалентность фармакокинетики при однократном приеме одной дозы препаратов 18–24 здоровыми добровольцами: «эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и генерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма» [2].

Естественно, с точки зрения практического врача, биоэквивалентность не является доказательством эффективности и безопасности лекарства при приеме больными людьми в течение длительного срока. Она только позволяет **предположить**, что данный генерик, вероятно, будет клинически эффективен.

Только исследование **терапевтической эквивалентности** может дать ответ на вопрос, насколько генерик будет эффективен и безопасен при длительном приеме пациентами. Терапевтическая эквивалентность должна быть определена в специально организованном по стандартам Good Clinical Practice (GCP) клиническом исследовании. В России такого рода исследования выполнены только для единичных генерических препаратов.

Пока, для того чтобы зарегистрировать генерик в РФ, достаточно представить данные фармацевтической и биологической эквивалентности, которые, к сожалению, не подлежат проверке на этапе регистрации. Приходится полагаться на добросовестность фирм производителей. Однако, известно, что в США при повторной проверке данных биоэквивалентности обнаруживаются расхождения данных в 20 % (!) случаев [4].

Хорошо известен пример контрольной проверки биоэквивалентности генериков оригинальному кларитромицину. Работа C.N. Nightingale была представлена в 2000 г. на 5-й Конференции по макролидам, азилидам, стрептограминам, кетолидам и оксазолидинонам в Севилье [5]. Автор сравнил оригинальный препарат кларитромицина 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 было значительно больше, чем в оригинале. В «лучшем» генерике их было 2 %, в «худшем» — 32 %.

Кроме того, надо иметь в виду, что **генерики для парентерального введения** не тестируются на биоэквивалентность. Определяется только концентрация активного вещества и наличие примесей (фармакологическая эквивалентность).

Для **биологических препаратов** вообще не существует понятия «генерик». Каждый биопрепарат — самостоятельное лекарственное средство (факторы свертывания, инсулины). Для этих препаратов не проводится

определение биоэквивалентности. Для биологических препаратов наиболее важно качество производства и доказанные в клиническом исследовании эффективность и безопасность. В законодательство Европейского союза в 2003 г. введено понятие воспроизведенного биологического лекарственного средства — **биоаналог**. Понятие «биоаналог» не соответствует понятию «генерик».

В 2006 г. в странах Евросоюза утверждены требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования. Введен дополнительный мониторинг для нежелательных явлений в течение первого года применения их в клинике [6].

Терапевтическую эквивалентность генериков необходимо также определять и для оценки фармакоэкономических аспектов. Так, в часто цитируемом исследовании С.В. Недогоды (2000) показано, что для достижения целевого артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией необходимы различные дозы лекарственных препаратов: 12 мг оригинального эналаприла Ренитека, 15 мг Энапа, 15,6 мг Эднита, 20,6 мг Инворила, 36,6 мг Энама. Естественно, что стоимость лечения надо определять исходя из эффективной дозы. Рассчитанная таким образом стоимость одного дня эффективного лечения (цены 2007 г.) выглядит следующим образом: 13,2 руб. — для оригинального эналаприла Ренитека, 13,1 руб. — для Энапа, 13,0 руб. — для Эднита, 13,4 руб. — для Инворила, 14,8 руб. — для Энама. Таким образом, если учитывать при оценке стоимости терапевтическую эквивалентность, то лечение самым дешевым генериком Энамом не является экономически выгодным, более того, эффективное лечение Энамом является более дорогим, чем лечение оригинальным препаратом Ренитеком. Лечение же другими генериками (Энап, Эднит), более эффективными, чем Энам, также не дает экономических преимуществ [7].

Аналогичные данные приводит О.Д. Остроумова с соавт. (2008 г.). При сравнении генерических эналаприлов с оригинальным (Ренитек) показано, что «явным лидером по клинической эффективности является препарат Ренитек. Он в большей степени снижал как систолическое, так и диастолическое АД, по сравнению с Энапом и особенно с Энамом (практически в 2 раза). При этом дозы Ренитека были в 1,5 раза меньше, чем Энапа и в 3 (!) раза и более — чем Энама. Кроме того, стоимость месячного лечения оказалась самой низкой при применении препарата Ренитек, далее следовал Энап, а затраты на лечение Энамом оказались в 1,5 раза выше» [8]. Это противоречит основной причине создания генериков — сделать более доступным качественное лечение для малообеспеченных людей.

Почему генерик должен стоить значительно меньше, чем оригинальный препарат? Стоимость оригинального препарата и генерика определяется различными составляющими. 80 % стоимости оригинального препарата — это стоимость исследований, проведенных в процессе создания и выведения лекарства на рынок. Оригинальный препарат продлевает долгий путь в 12–15 лет и более от момента создания молекулы до регистрации лекарства. За

эти годы проводят исследования на животных и три этапа исследований на здоровых добровольцах и на пациентах. Только после этого происходит регистрация препарата, после чего проводятся клинические исследования IV этапа. Средняя стоимость такого длинного пути около 1 млрд. долларов.

При создании генерика все эти этапы и соответствующие им затраты отсутствуют. 50 % стоимости генерика составляет стоимость активной субстанции. Для снижения стоимости генерика фармацевтические компании обычно приобретают активные субстанции у других компаний, которые преимущественно расположены в Китае и Индии. Поставки субстанций происходят через большое количество посредников, сведения о месте производства обычно не публикуются и готовый продукт рекламируется, как изготовленный в высокоразвитой стране [9].

Российские фармацевтические компании также не менее чем в 90 % случаев приобретают активные субстанции за рубежом. Росздравнадзор глубоко озабочен низким качеством приобретаемых активных фармацевтических субстанций [10]. Основными причинами этого являются отсутствие аудита поставщиков и производителей активных фармацевтических субстанций, а также неэффективность системы проверки подлинности закупаемых субстанций. Кроме того, для снижения стоимости генериков в РФ используются субстанции с истекшим сроком годности, субстанции, не зарегистрированные на территории РФ; через границу провозят субстанции по регистрационному удостоверению другого производителя, регистрируют фиктивные фирмы для ввоза и реализации на территории России контрабандных и некачественных субстанций. Только в 2008 г. Росздравнадзором выявлено и изъято из обращения 37 наименований 81 серии фальсифицированных лекарственных средств (ЛС), 6 наименований 187 серий фальсифицированных субстанций, 1190 серий готовых ЛС, произведенных из данных субстанций [10].

Отечественная фармацевтическая промышленность, основой которой является производство субстанций ЛС, практически уже не существует. Так, например, в 1992 г. в России производилось 272 вида фармацевтических субстанций объемом 17,5 тыс. усл. тонн. Предприятия-производители субстанций обеспечивали потребность в субстанциях для производства синтетических лекарственных средств на 70 %, антибиотиков — на 85 %, витаминов — на 90 %, иммунобиологических препаратов — на 100 %. При этом многие отечественные субстанции были предметом экспорта в страны дальнего зарубежья. За прошедшие 15 лет общее производство субстанций по номенклатуре снизилось более чем в 3 раза, а в натуральном выражении — почти в 18 раз, в том числе субстанций синтетических ЛС — в 12 раз, антибиотиков — в 100 раз, витаминов — в 500 раз [11].

Качество наполнителей тоже имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его биодоступность, быть причиной токсических или аллергических явлений. В том, что

генерики отличаются от оригинала составом вспомогательных веществ, можно легко убедиться, изучив данные фармацевтических справочников.

С точки зрения Всемирной организации здравоохранения, генерик является «мультиисточниковым» продуктом. То есть генерик собирают как детский конструктор. Все детали выполнены разными производителями, и, естественно, качество генериков зависит от всех участников [12].

Безусловно, одним из важнейших требований к качеству генериков является производство, соответствующее стандартам GMP (Надлежащая производственная практика). К сожалению, в РФ из 525 отечественных фармацевтических предприятий только 10 соответствуют стандартам GMP. Отдельные производственные участки работают по международному стандарту на 120 предприятиях; способны модернизировать свои производственные мощности 100 предприятий, а на 258 предприятиях программа модернизации совершенно отсутствует [11]. О переходе российских фармпредприятий на международные стандарты GMP говорят уже давно, неоднократно назначались и не исполнялись сроки этого перехода. Затраты российской фармотрасли по техническому перевооружению, обучению персонала, валидации производственных систем в целом оцениваются экспертами в 1,5–2,0 млрд. долларов [11].

Между тем внедрение международных стандартов GMP, гарантирующее качество ЛС, выгодно и государству, как гаранту прав его граждан (пациентов), и самой фармпромышленности — как ресурс повышения конкурентоспособности отрасли на внутреннем и внешнем рынках. Сегодня присутствие на российском фармрынке недоброкачественных и фальсифицированных лекарств не только ведет к повышению уровня смертности и инвалидности россиян, но и наносит прямой ущерб законным экономическим интересам добросовестных производителей, формирует неблагоприятный образ России в системе международных отношений [11].

Только в 2008 г. проверка Росздравнадзором фармацевтических предприятий в 70 % случаев закончилась составлением протоколов об административных правонарушениях за грубые нарушения лицензионных требований при производстве лекарственных препаратов. Всего в 2008 г. Росздравнадзором было изъято 988 некачественных серий отечественных лекарств, что составляет 13 % от общего числа проверенных серий [10].

Могут ли генерики низкого качества повлиять на здоровье нации? Да, могут. Например, применение некачественных генерических антибиотиков приводит к формированию резистентности бактерий, вирусов и грибов к антимикробным препаратам, к хронизации заболеваний, росту инвалидизации и смертности [13].

Как же решается проблема качества генериков в развитых странах? Прежде всего, за счет жесткого контроля качества ЛС. Путь лекарственного препарата от производителя к потребителю сопровождается многочисленными сводами правил и стандартов. Безусловно, приветствуются исследования терапевтической эквивалентности. Но самое главное отличие от практики в РФ в том, что

врач информирован о статусе любого лекарственного препарата. Например, в США врач в качестве рабочего документа имеет справочник «Orange Book», где содержится такого рода информация. Причем лекарственные препараты разделены не только на оригинальные и генерические, но и 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 автоматически заменен оригинальным препаратом или другой генерик с кодом «А» [14].

Как же можно выбрать качественный генерик в России? Во-первых, по мнению экспертов, качество генерика вполне удовлетворительно, если ЛС зарегистрировано в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены PIC-PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (старые члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур) [9]. 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 стандарты GMP [15].

Вполне ясно, что использовать данные критерии практический врач не может. У него просто на это нет времени и возможностей. Кто же должен выбирать качественные генерические препараты для региональных формуляров? Должным объемом информации и полномочий владеют члены Формулярных комитетов регионов. Именно Формулярные комитеты и комиссии могли бы решить эту проблему. Однако самый эффективный способ — это допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных генериков как импортных, так и отечественных. Крайне важным нам представляется также право врача иметь полноценную информацию о лекарственных средствах, на основании которой он сам будет осознанно выбирать конкретный препарат.

Литература

1. Шашков Г.В., Лепяхин В.К., Юргель Н.В. Справочник синонимов лекарственных средств. — 10-е изд., перераб. и доп. — М.: РЦ «ФАРМЕДИНФО», 2007. — 512 с.
2. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998; 3C: 231–244.
3. Федеральный закон от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» (с изменениями, внесенными: Федеральным законом от 02.01.2000 г. № 5-ФЗ; Федеральным законом от 30.12.2001 г. № 196-ФЗ; Федеральным законом от 10.01.2003 г. № 15-ФЗ; Федеральным законом от 30.06.2003 г. № 86-ФЗ; Федеральным законом от 22.08.2004 г. № 122-ФЗ; Федеральным законом от 16.10.2006 г. № 160-ФЗ).
4. Петров В.И. «Концепция развития здравоохранения РФ до 2020 г.: новые подходы к стандартам лекарственной терапии», Человек и Лекарство, 6.04.2009.
5. Nightingale C.H. A survey of the Quality of Generic Clarithromycin Product from 13 Countries // Clin. Drug Invest. — 2000. — Vol. 19, № 4. — P. 293–305.
6. Хасабов Н.Н., Земскова Н.А. Биологические лекарственные средства и их биоаналоги: определение, вопросы качества, идентичности и безопасности [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.remedium.ru> (27.03.2009)
7. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 52–55.
8. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертонии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов // Системные гипертензии. — 2008. — Т. 4. — С. 18–20.
9. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 103–104.
10. Косенко В.В. «Стандартизации качества ЛС в РФ»: Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 10.04.2009 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=24753>
11. Романова С.А., Ассоциация «Союзмедпром», «Ремедиум», Хабенский Б.М., к.ф.-м.н., Ассоциация «Союзмедпром». Стратегическая роль отрасли в обеспечении национальной безопасности страны [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.remedium.ru (09.04.2009)
12. Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П. «Актуальные проблемы и новые методы стандартизации и контроля качества ЛС»: Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 10.04.2009 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=24753>
13. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Remedium. — 2003. — № 7–8. — С. 4–9.
14. FDA, Electronic orange book. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. — 23th Ed. — 2003.
15. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2004. — № 4. — С. 77–82.