

Оригинальный препарат или генерик? Думаем сами, решаем сами

Огромное количество лекарственных средств (ЛС), представленных в настоящее время на украинском фармацевтическом рынке, с одной стороны, дает врачам и пациентам возможность выбора, а с другой – в известной степени затрудняет его. Для того чтобы этот выбор был осознанным, необходимо обладать не только достаточным массивом информации о препаратах, но и способностью критически ее анализировать. Более 10 лет со страниц нашей газеты мы знакомим врачей с современными рекомендациями по диагностике и лечению различных заболеваний, публикуем обзоры научно-практических конференций и статьи авторитетных отечественных ученых, рассказываем о результатах клинических исследований по изучению эффективности и безопасности ЛС. Наверное, уже пришло время затронуть и очень острую, неоднозначную тему, которая в силу многих причин остается актуальной для нашей страны – тему различий между оригинальными и генерическими ЛС. Пожалуй, именно для врачей эта тема пока остается своего рода terra incognita и вызывает массу вопросов – не в последнюю очередь и потому, что в разыгрывающихся крупных маркетинговых «войнах» и локальных «битвах» за лояльность врача она зачастую становится предметом для различных спекуляций и формирования ошибочных представлений. При этом достаточно даже поверхностного взгляда на проблему оригинальных и генерических ЛС, чтобы понять – ее нельзя обсуждать в примитивном сравнительном контексте «одни препараты хорошие, а другие – плохие»: на самом деле, даже генерики бывают очень разными! Хотелось бы, чтобы практикующие врачи глубже разбирались в том, по каким характеристикам различаются между собой не только оригинальные и генерические препараты, но и генерики, ведь владение такой информацией в каждом конкретном клиническом случае позволяет осознанно выбрать оригинальный препарат или достойный генерик, убедить пациента в правильности этого выбора, а также на равных вести аргументированный диалог с представителями фармацевтических компаний. Открывая обсуждение темы различий оригинальных и генерических ЛС, применяемых в гастроэнтерологической практике, мы обратились за комментариями к нашим партнерам, представляющим известную всем отечественным гастроэнтерологам немецкую фармацевтическую компанию «Dr. Falk Pharma GmbH», – генеральному менеджеру украинского представительства Сергею Бойко (С.Б.) и продакт-менеджеру Юлии Бебе (Ю.Б.). Беседа получилась не только содержательной, но и предельно откровенной – что называется, «без купюр».

– Начиная разговор о безусловно актуальной сегодня в Украине проблеме генериков и брэндов, хотелось бы сразу внести ясность для нашей читательской аудитории – в чем практическое значение для врача различий между понятиями «оригинальное ЛС», «генерик», «препарат-копия»?



С.Б. – Оригинальным ЛС согласно определению Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США называют оригинальный продукт, разработанный компанией, которая впервые синтезировала данное действующее вещество либо зарегистрировала применение

уже известной субстанции по каким-либо принципиально новым показаниям. Соответственно, генерические препараты – это ЛС, в состав которых входит аналогичное (в качественном и количественном отношении) содержащееся в оригинальном препарате действующее вещество, подтвердившее свою биоэквивалентность оригинальному препарату. Понятие

«эквивалентность» в широком смысле включает несколько понятий – биологическая, фармацевтическая и терапевтическая эквивалентность. При этом фармацевтически эквивалентные ЛС содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и являются идентичными по силе действия или концентрации активных веществ. Важнейшей характеристикой, позволяющей судить о равноценности или неравноценности генерика оригинальному ЛС, является понятие биоэквивалентности – сопоставимой биодоступности двух фармацевтически эквивалентных препаратов, доказанной при сходных исследовательских условиях. Таким образом, если два сравниваемых препарата биоэквивалентны, у них будет сопоставима степень и скорость всасывания действующего вещества, время достижения максимальной концентрации в крови и ее значение, характер распределения в тканях и жидкостях организма, тип и скорость выведения. В настоящее время оценку биоэквивалентности ЛС считают одним из основных методов медико-биологического контроля качества генерических препаратов. Терапевтически эквивалентными ЛС могут считаться только в том случае, если они биоэквивалентны и при клиническом применении в соответствии с инструкцией обеспечивают одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности.

В мировой практике принято употреблять два основных понятия – «оригинальное ЛС» и «генерик». Широко употребляющееся в Украине понятие «препарат-копия», под которым подразумевается ЛС, содержащее ту же субстанцию, что и оригинальное, но не имеющее данных о биоэквивалентности ему, специфично для нашей страны и других развивающихся стран с недостаточно регулируемые рынками ЛС. Для развитых стран Европы и США оно является нонсенсом, поскольку там такие препараты не допускаются даже к регистрации, не говоря уже о выведении их на рынок – это просто невозможно.

– Какие существуют различия в процессе регистрации генерических препаратов в Украине и европейских странах, насколько различаются требования, выдвигаемые к таким препаратам перед их допуском на рынок, у нас и за рубежом? Почему количество генериков на нашем рынке несравнимо превышает таковое в ЕС?

С.Б. – Любой генерик за рубежом невозможно зарегистрировать без соответствующего подготовленного качественного регистрационного досье и данных полноценных клинических исследований, подтверждающих биоэквивалентность препарата оригинальному. Поэтому на рынках ЕС и США гораздо меньше генериков, чем у нас – регистрируют и одобряют к применению только генерики с безупречным качеством и доказанной биоэквивалентностью. Кроме того, в странах ЕС к регистрации допускают только препараты, все этапы производства которых сертифицированы в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), а исследования проведены в сертифицированных центрах (GCP – надлежащая клиническая практика). Не соответствующие данным требованиям ЛС априори не могут претендовать даже на регистрацию. Исходя из этого очевидно, что огромное количество препаратов-копий, наводнивших Украину и рынки стран СНГ, во многом объясняется тем, что компании, препараты которых не вполне соответствуют указанным требованиям, рассматривают наши рынки как приоритетные, ведь ни в одной европейской стране, ни в США, ни в Японии они не могут продвигать свои продукты. Фактически это единственная рыночная ниша, где в силу не столь строгого регулирования фармацевтического рынка они могут развивать свой бизнес.

– Как вы справедливо отметили, в странах ЕС фармацевтическое производство возможно только при сертификации по GMP, такие сертификаты есть сегодня и у ведущих отечественных производителей ЛС. Означает ли это, что активные фармацевтические ингредиенты, из которых производят генерики, соответствуют этим высоким стандартам?

С.Б. – Это далеко не всегда так. Согласно новейшим требованиям Европейского Союза стандарты GMP должны соблюдаться производителями не только готовых лекарственных средств, но и действующих и вспомогательных веществ, а также разработчиками различных



«Мы будем и в дальнейшем придерживаться нашей стратегии всесторонней информационной поддержки врачей и пациентов – как в отношении аспектов, непосредственно касающихся применения наших препаратов, так и других клинических проблем».

Урсула Фальк и Фр. Мартина Фальк, разработчики компании «Dr. Falk Pharma GmbH»

фармацевтических технологий, контрактными организациями. Среди украинских производителей ЛС достаточно распространена ситуация, когда по GMP сертифицирована одна производственная линия, цех или отдельный этап производства, но не весь производственный цикл. GMP-сертификация всех этапов производства, безусловно, сопряжена с необходимостью вложения очень значительных финансовых средств, и многим предпринятиям это пока не под силу. Кроме того, GMP-сертификация должна затрагивать производство не только готовой лекарственной формы, но и активного ингредиента, который тоже должен соответствовать данным требованиям. По сути, в настоящее время в нашей стране практически отсутствует собственный синтез активных фармацевтических ингредиентов – они закупаются за рубежом. Сегодня синтез активных фармацевтических ингредиентов фактически превратился в отдельную отрасль производства и осуществляется специализирующимися на этом крупными химическими концернами. Из закупаемых активных фармацевтических ингредиентов производят готовые лекарственные формы или же осуществляют только расфасовку.

В этой связи мы вплотную подходим к проблеме контроля качества закупаемых активных фармацевтических ингредиентов и их сертификации. Сегодня в фармацевтической индустрии осталось не так много производителей, которые бы имели свои заводы, специализирующиеся на синтезе активных фармацевтических ингредиентов, и на собственных производственных мощностях реализовывали бы весь цикл производства препарата – от синтеза до упаковки готовых лекарственных форм.

– А как организован процесс производства и контроля качества ЛС у компании «Dr. Falk Pharma GmbH»?

С.Б. – Чтобы ответить на этот вопрос, нужно начать с философии, лежащей в основе деятельности компании «Dr. Falk Pharma GmbH», и ее традиций. Наша компания была создана в 1960 г., и ее основателем стал фармацевт Херберт Фальк. Начав свое дело в небольшой отцовской аптеке, он работал над созданием новых лекарственных препаратов. Первым его значительным успехом стало производство Гепатофалька – натурального растительного препарата для поддерживающей терапии пациентов с заболеваниями печени. С этого момента гастроэнтерология и гепатология стали ключевой сферой приложения усилий сотрудников компании. Появился препарат Хенофальк, затем на смену ему пришел Урсофальк; были разработаны и успешно внедрены в практику Салофальк, Буденофальк, Азафальк, Эндофальк и Мукофальк. В компании очень трепетно относятся к качеству выпускаемой продукции и дорожат профессиональной репутацией, до сих пор процессы производства находятся под личным контролем владельцев компании Урсулы и Мартина Фальк – «Dr. Falk Pharma GmbH» всегда была и остается семейным бизнесом.

Продолжение на стр. 26.

Оригинальный препарат или генерик? Думаем сами, решаем сами

Продолжение. Начало на стр. 25.

Вплоть до 2005 г. компания «Dr. Falk Pharma GmbH» размещала свое производство на заводах Германии и Швейцарии. Все это время активные фармацевтические ингредиенты для производства препаратов закупались только у европейских производителей, в частности — у крупных немецких и итальянских фармацевтических концернов. В 2005 г. «Dr. Falk Pharma GmbH» приобрела завод «Лозанн», где постепенно реализуется стратегический план перевода всего фармацевтического производства компании на собственные производственные мощности. Уже сейчас большая часть препаратов компании производится централизованно на собственных мощностях — лишь небольшая часть готовых лекарственных форм еще выпускается на швейцарских заводах. Все используемые для производства ЛС субстанции по-прежнему имеют европейское происхождение, и компания строжайше контролирует качество препаратов на всех этапах производства.

— Какой информацией о генериках и оригинальных ЛС необходимо обладать практикующему врачу (в частности — гастроэнтерологу), чтобы, сделав выбор в пользу того или иного препарата, быть уверенным в его заявленной клинической эффективности и безопасности? Необходимо ли врачу интересоваться данными исследований о биоэквивалентности генерика оригинальному препарату?

С.Б. — На практике ситуация такова, что даже при желании украинскому врачу очень сложно получить достоверную информацию о результатах исследования биоэквивалентности большинства генериков. Как мне известно по работе с врачами, большинство генерических компаний, выпускающих ЛС для применения в гастроэнтерологии и гепатологии, крайне редко оперируют данными таких исследований в отношении своих препаратов. И причина этого понятна — ведь такими данными обладают только генерические компании с мировым именем, высококачественная продукция которых действительно заслуживает уважения и доверия. Бывает и так, что компании проводят в Украине ограниченные постмаркетинговые исследования своих препаратов и представляют их результаты в качестве доказательной базы. Совершенно очевидно, что в исследованиях с участием очень ограниченной выборки лиц при применении любого ЛС невозможно получить результаты, которые затем можно было бы экстраполировать на всю популяцию пациентов. Именно поэтому такие исследования не относятся к исследованиям высокого уровня доказательности. Мне кажется, что грамотный и думающий врач понимает, что результаты постмаркетинговых клинических испытаний по ограниченной программе с точки зрения доказательной медицины могут рассматриваться только как личный клинический опыт отдельного автора. Кроме того, как правило, в проведении таких исследований и получении их положительных результатов напрямую заинтересована компания-заказчик. Поэтому к объективности подобных данных я отношусь с определенной долей скепсиса.

Делая выбор того или иного препарата, врач должен понимать, оригинальное это ЛС или генерик, обладать информацией об истории создания продукта и его регистрационных данных, знать о результатах клинических исследований препарата и уровне их доказательности, о мнении в отношении препарата ведущих опиньон-лидеров. Если же при продвижении препарата используются только результаты ограниченных постмаркетинговых клинических исследований, обзорные публикации теоретического характера, а данных о биоэквивалентности препарата оригинальному ЛС нет, врачу следует задуматься над тем, стоит ли назначать такой препарат.

— Какие факторы могут влиять на то, что два препарата с одинаковым действующим веществом могут быть небоэквивалентны?

Ю.Б. — Причины отсутствия биоэквивалентности ЛС очень разнообразны. К ним можно отнести различия в физико-химических свойствах действующих веществ (степень дисперсности, полиморфизм и др.), различия в составе вспомогательных веществ, особенности технологического процесса при производстве, соблюдение условий и срока хранения и даже тип упаковки. Так, установлено, что уменьшение размера частиц ряда ЛС (ацетилсалициловая кислота, гликозиды наперстянки,

барбитураты, транквилизаторы диазепинового ряда и др.) сильно изменяют показатели их растворимости, резорбции и фармакодинамические характеристики. Природа вспомогательных веществ, их количество, а также способ их включения способны оказывать определенное влияние на скорость проявления эффекта действующего вещества, его интенсивность и продолжительность. Отсутствие стандартизации в процессе изготовления или трудности воспроизведения некоторых операций производства, например при изготовлении таблеток на стадии увлажнения раствором склеивающего вещества, грануляции или прессования, также могут быть причиной отсутствия биоэквивалентности.



Различие в свойствах упаковочных материалов может повлечь за собой неэквивалентность идентичных веществ в составе лекарственной формы. ЛС во время хранения могут изменять свои первоначальные свойства, что может привести к заметным изменениям их биоэквивалентности. У таблеток, например, можно наблюдать изменение времени распадаемости, прочности, скорости растворения действующего вещества. У таблеток, покрытых оболочкой, возможно уменьшение их устойчивости к воздействию содержимого желудка и ослабление их способности к растворению в кишечнике. У форм пролонгированного действия с течением времени можно наблюдать уменьшение способности к высвобождению действующего вещества. На терапевтическую эффективность суппозиторий большое влияние оказывает температура хранения.

В качестве примера можно рассмотреть ситуацию, сложившуюся на украинском фармрынке с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Долгое время на рынке был представлен только оригинальный препарат — Урсофальк. Затем появились генерики как украинского, так и зарубежного производства. Кажется бы, все эти препараты содержат одно и то же действующее вещество. Можно ли рассматривать их как эквивалентные и взаимозаменяемые? Если внимательно проанализировать инструкции по медицинскому применению представленных в Украине препаратов УДХК, то можно отметить ряд важных различий. Например, состав вспомогательных веществ у Урсофалька и его генериков разный, а ведь эти вещества могут существенно влиять на фармакокинетику препарата! Есть отличия и по сроку годности — у всех препаратов они разные, причем у Урсофалька срок годности наибольший (5 лет), тогда как у одного из генериков — всего лишь два года. Очевидно, что срок годности является показателем времени, в течение которого действующее вещество сохраняет свою активность (не менее 50% к окончанию этого срока), то есть стабильности молекулы.

Наконец, Урсофальк имеет огромный многолетний опыт использования во всем мире и достоверную международную доказательную базу, которая насчитывает более 3 тыс. клинических исследований, в которых в соответствии с канонами доказательной медицины была подтверждена высокая эффективность и безопасность препарата. Эффективность и безопасность применения Урсофалька доказана даже у детей и беременных. Другие же препараты УДХК, имеющиеся сегодня в Украине, не обладают такой доказательной базой собственных клинических исследований, поэтому апеллируют к данным, полученным в исследованиях с использованием именно Урсофалька.

Таким образом, нельзя допускать, чтобы лекарственный препарат был заменен другим, предполагаемо эквивалентным только на основе подобия состава, без испытаний, доказывающих истинную биоэквивалентность. Например, в США существует правило: если в аптеке имеется препарат с одинаковым действующим веществом, но под разными названиями, то отпускается только тот, который указан в рецепте, но ни в коем случае не его аналог.

— Основой концепции внедрения генериков в странах ЕС и США являются их фармакоэкономические преимущества. Можно ли уверенно говорить о фармакоэкономических преимуществах генерика, не имея исчерпывающих доказательств не только о его биоэквивалентности оригинальному препарату, но и данных специальных фармакоэкономических исследований?

С.Б. — При решении вопроса о целесообразности использования генериков в клинической практике в целом считается, что применять такие препараты целесообразно, если их стоимость ниже, чем оригинального ЛС, на 30-50% и более. Если же цена генерика не намного ниже, то с точки зрения фармакоэкономики его преимущество уже может быть поставлено под сомнение. Не исключено, что для достижения того же клинического эффекта врачу может потребоваться либо более длительный курс применения, либо более высокие дозы препарата, что в итоге нивелирует изначально небольшое ценовое преимущество и в конечном итоге никак не удешевит курс лечения. Что же касается применения генериков с недоказанной биоэквивалентностью, то, назначая их, врач должен понимать, что он рискует здоровьем пациента и своим авторитетом. Ведь в таком случае можно не получить ожидаемого клинического эффекта, а значит — упустить время и позволить болезни прогрессировать, столкнуться с проблемой снижения приверженности пациента лечению в случае недостаточной эффективности последнего. Стоит ли так рисковать?

Конечно, на сегодняшний день при объективно сложной экономической ситуации в стране фактор цены препарата очень важен, и его нельзя не учитывать. Однако он работает, если генерик качественный и значительно дешевле оригинального препарата. Но при разнице в цене 10-15%, при сопоставимой цене оригинального ЛС и генерика (а такие на первый взгляд парадоксальные ситуации нередко встречаются в Украине) экономия в конечном итоге весьма сомнительна. Думается, врач может объяснить пациенту, почему так важно гарантированно получить желаемый результат. Кроме того, без проведения специальных фармакоэкономических исследований трудно уверенно утверждать о том, каковы на самом деле заявленные фармакоэкономические преимущества генерика.

— Почему вы считаете важным именно сегодня акцентировать внимание украинских гастроэнтерологов на преимуществах работы с оригинальными ЛС, в частности — с такими известными препаратами компании «Фальк», как Урсофальк, Салофальк, Буденофальк, Мукофальк?

С.Б. — Достаточно долгое время наши препараты, специально созданные для применения в гепатологии и колопроктологии, были единственными, уникальными оригинальными продуктами на рынке Украины. Все эти годы мы стремились развивать это направление, активно сотрудничая с отечественными гастроэнтерологами и работая в тех же традициях, что и компания «Dr. Falk Pharma GmbH» в Европе. Но жизнь диктует свои условия, и вокруг нас стали появляться генерики и препараты-копии как европейского, так и украинского производства. У нас есть обоснованные опасения в отношении их биоэквивалентности оригинальным продуктам и реальности ценовых преимуществ при пересчете на 1 г действующего вещества. Поэтому сегодня наша задача как европейской компании с безупречной репутацией — попытаться донести до гастроэнтерологов, что в условиях недостаточного регулирования рынка генериков в нашей стране используя оригинальные препараты, он гарантированно добьется ожидаемого клинического эффекта и защитит свою репутацию. Если же врач применяет генерики, он должен обладать всей полнотой информации о них и осознанно делать выбор в пользу качественных продуктов, подтвердивших свою биоэквивалентность оригинальным ЛС и имеющих действительно весомые фармакоэкономические преимущества.

Таким образом, наша стратегия закономерно меняется в соответствии с требованиями времени — мы хотим дифференцировать наши оригинальные препараты, эффективность и безопасность которых проверена многолетним применением во всем мире и данными исследований с высоким уровнем доказательности, от тех продуктов, биоэквивалентность которых вызывает сомнения. Генерик генерику рознь, и, безусловно, среди производителей генериков есть много достойных компаний, но, к сожалению, на нашем рынке пока есть и те, кто выбирает самый легкий путь — путь не вполне добросовестной конкурентной борьбы. Нам хотелось бы, чтобы врачи-гастроэнтерологи критически относились к получаемой информации и умели «отделять зерна от плевел», а результаты лечения пациентов с гастроэнтерологической патологией всегда были именно такими, каких ожидает доктор и пациент.

Подготовила Елена Барсукова

