

Skuteczność preparatu generycznego wenlafaksyny o przedłużonym działaniu w leczeniu dużej depresji — badanie w Słowenii

Sławomir Murawiec

Jak wskazują Dune i wsp. [1] na podstawie danych *European Generic Medicines Association*, rynek leków generycznych w Polsce należy do największych w Europie, a preparaty generyczne (odtwórcze) są w naszym kraju stosowane znacznie częściej niż w wielu innych krajach Unii Europejskiej. Wymagania prawne obowiązujące zarówno w USA, jak i w UE dotyczące zatwierdzenia wprowadzenia do aptek leków generycznych zezwalają na skróconą drogę ich rejestracji w porównaniu z lekami oryginalnymi. W skrócie wspomniane rozwiązania prawne nie wymagają przeprowadzenia badań przedklinicznych i klinicznych przez firmę pragnącą zarejestrować lek generyczny, a oczekiwania wobec niej ograniczają się do zademonstrowania biorównoważności w stosunku do leku referencyjnego. Wymagania dotyczące wykazania biorównoważności leku wskazują, że leki odtwórczy oraz referencyjny będą miały porównywalną biodostępność (w zakresie 80–125% pola pod krzywą wchłaniania), co odzwierciedla z 90-procentową ufnością zbliżoną w podanym zakresie ekspozycję osoby leczonej na substancję terapeutyczną [1]. W związku z istnieniem tego rodzaju rozwiązań prawnych, czyli brakiem wymagań co do przeprowadzenia badań klinicznych oraz wysokimi kosztami ich ewentualnego przeprowadzenia, niewiele firm farmaceutycznych oferujących leki generyczne dysponuje badaniami z zastosowaniem oferowanych przez siebie leków, a w przekazie marketingowym najczęściej posługują się one odniesieniami do badań klinicznych leków oryginalnych.

Pytania o porównywalność klinicznego zastosowania leków generycznych i oryginalnych było zadawane wielokrotnie w różnych publikacjach (a także w dyskusjach pomiędzy klinicystami). Ze względów praktycznych pytania te koncentrowały się na dwóch innych zagadnieniach: skuteczności i tolerancji leków generycznych w porównaniu z lekami oryginalnymi (lub innymi poprzednio przyjmowanymi przez pacjenta). Dotychczas opublikowana literatura przedmiotu koncentruje się więc na próbie odpowiedzi na pytanie, czy skuteczność i tolerancja leczenia lekami generycznymi są zbliżone do skuteczności i tolerancji podawania preparatów oryginal-

nych. Trafnie oddają to zagadnienie Oluboka i wsp. [2], zadając pytanie, czy następstwem biorównoważności jest także terapeutyczna równoważność. W związku z tym opublikowano wiele prac dotyczących zamiany leków oryginalnych na generyczne, z których wiele poświęconych jest zwłaszcza kłozapinie. Są to zarówno prace kazuistyczne, badawcze, jak i zbiorcze prace poglądowe [2–4]. Szczegółowego ich podsumowania w odniesieniu do kłozapiny dokonali Bobo i wsp. [3], Desmarais i wsp. [4] — szerokiego przeglądu literatury poświęconej tej tematyce, uwzględniając takie klasy leków stosowane w psychiatrii, jak: leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i inne), lit, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne (w tym kłozapina, risperidon i olanzapina) oraz leki anksjolityczne. Araszkiewicz i wsp. [5] przeprowadzili przykładowo badanie w warunkach polskich dotyczące w okresie wymuszonej zmianami w prawie zamiany preparatów olanzapiny oryginalnej na generyczną w kontekście takiego obiektywnego pomiaru jak częstość nawrotów epizodów psychotycznych, nie stwierdzając w tym względzie różnic pomiędzy oboma preparatami tej substancji. Badanie skuteczności oraz tolerancji preparatu generycznego wenlafaksyny o przedłużonym działaniu zostało przeprowadzone w Słowenii na podstawie preparatu firmy KRKA i opublikowane przez Plesničar w czasopiśmie „Psychiatria Danubina” [6]. Badanie miało charakter naturalistyczny, wieloośrodkowy, nie było przeprowadzane metodą ślepej próby. Włączono do niego 161 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji (według DSM-IV). Uzyskane dane pozwalały na analizę skuteczności i tolerancji leczenia w odniesieniu do 148 osób, których średni wiek wynosił $49,7 \pm 25$ lat, w większości kobiet (mężczyźni stanowili 27% osób badanych), spośród których prawie połowa (41,6%) doświadczała pierwszego w życiu epizodu depresyjnego. Osoby badane były leczone wenlafaksyną o przedłużonym działaniu (XR, *extended release*) w dawkach 75–325 mg w okresie 8 tygodni. Początkowo dawka leku wynosiła 75 mg i następnie mogła być zmieniana w zależności od oceny klinicznej przez lekarza prowadzącego badanie aż do dawki 325

mg. W ocenie wyników leczenia oprócz narzędzi mierzących nasilenie depresji oraz stopień poprawy klinicznej (*Hamilton Depression Scale* [HAM-D], *Clinical Global Impression-Improvement scale* [CGI-I], *Severity of Illness scale* [CGI-S]) zastosowano także *Depression and Somatic Symptom Scale* (DSSS), czyli skalę oceniającą objawy bólowe towarzyszące depresji. Oceny dokonywano przy włączeniu do badania oraz w 2., 4. i 8. tygodniu.

Uzyskane wyniki wskazywały, że w 8-tygodniowym okresie podawania wenlafaksyny XR uzyskano odpowiedź kliniczną u 93% osób leczonych, a remisję u 45% badanych. Odpowiedź definiowano jako zmniejszenie nasilenia objawów o 50% w pomiarze skali HAM-D, a remisję jako osiągnięcie całkowitego wyniku w tej skali ≤ 7 punktów. Ocena kliniczna przy zakończeniu badania wskazywała, że aż 51% osób zostało zakwalifikowanych przez swoich lekarzy do kategorii osób bez objawów klinicznych choroby lub z niewielkimi objawami. Ocena poprawy przez badaczy wskazywała na jej wystąpienie u 82,1% osób w stopniu wysokim i bardzo wysokim. Wykazano także istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów bólowych, takich jak: bóle głowy, bóle pleców, bóle w klatce piersiowej, tkliwość mięśni oraz zmniejszenie nasilenia poczucia zmęczenia i utraty energii. Tolerancja leczenia była dobra, zaledwie 7 pacjentów (4,7%) przerwało przyjmowanie leku z powodu jego złej tolerancji. Najczęstsze działania niepożądane o umiarkowanym i znacznym nasileniu obejmowały nudności (10%), zawroty głowy (5,4%), lęk (2,7%) i pocenie się (1,4%). Leczeniu nie towarzyszył przyrost masy ciała, stwierdzono natomiast obniżenie ciśnienia krwi w grupie osób badanych.

Autorka badania stwierdza w konkluzji, że wenlafaksyna XR okazała się skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu osób z dużą depresją oraz wykazała dodatkowy korzystny efekt wobec objawów bólowych w jej przebiegu.

Jak wskazuje Dudek [7], depresji często towarzyszy ból. Autorka ta przytacza dane epidemiologiczne wskazujące, że różnego rodzaju objawy bólowe występują u co najmniej 65% chorych na depresję. Skargi na ból są szczególnie częste wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy pierwszego kontaktu oraz wśród osób starszych, będących

pod opieką zakładów opiekuńczych, a dolegliwości bólowe są główną przyczyną zgłoszenia się do lekarza 50–70% osób z depresją i 80% osób z zaburzeniami lękowymi. Z leków przeciwdepresyjnych o działaniu przeciwbólowym wymienia się amitryptylinę, wenlafaksynę i duloksetynę.

Podsumowanie

Przedstawiono wyniki jednego z niewielu opublikowanych w piśmiennictwie naukowym badań klinicznych z zastosowaniem leku generycznego, wenlafaksyny o przedłużonym działaniu firmy KRKA, w terapii dużej depresji. Jego wyniki [6] wskazują, że wenlafaksyna w tej postaci jest lekiem skutecznym w leczeniu depresji (zmniejszanie nasilenia objawów o połowę uzyskano u 93% osób badanych, a remisję kliniczną u 45%), którego działanie obejmuje także znaczące zmniejszenie występowania objawów bólowych (bóle głowy, pleców, klatki piersiowej, tkliwość mięśni) towarzyszących temu zaburzeniu. Skuteczność i dobra tolerancja leku wykazana we własnym, przeprowadzonym w Słowenii, badaniu klinicznym udowadnia możliwość wykazania skuteczności leku generycznego w odniesieniu do konkretnego preparatu.

Piśmiennictwo

1. Dunne S., Shannon B., Dunne C., Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2013; 14: 1.
2. Oluboka O., Stewart S., Landry S., Adams S. Does therapeutic equivalence follow bioequivalence? A randomized trial to assess clinical effects after switching from Clozaril to generic clozapine (gen-clozapine). *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50: 531–535.
3. Bobo W.V., Stovall J.A., Knostman M., Koestner J., Schelton R.C. Converting from branded-name to generic clozapine: a review of effectiveness and tolerability data. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2010; 67: 27–37.
4. Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosc. Therapeut.* 2011; 17: 750–760.
5. Araszkievicz A.A., Szabert K., Godman B., Władysiek M., Barbui C., Haycox A. Generic olanzapine: health authority opportunity or nightmare? *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008; 8: 549–554.
6. Plesničar B.K. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Danub.* 2010; 22: 413–417.
7. Dudek D. Objawy bólowe w depresji. W: Dudek D. (red.). *Ból i depresja*. Termedia 2011.