



Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Generyczne leki immunosupresyjne w transplantologii — korzyści i zagrożenia

## Generic immunosuppression in transplantation — benefits and risks

### ABSTRACT

Current immunosuppressive drugs have allowed long-term graft survival by greatly reducing the risk of its rejection. The use of immunosuppressive drugs is associated with a significant risk of side-effects and frequent interactions with other medicines and food. Many anti-rejection agents require careful therapeutic drug monitoring. For these reasons most immunosuppressive drugs are classified as medicines with narrow therapeutic index. After the expiration of a patent protection of original cyclosporine A in 1995 most other innovative immunosuppressive drugs have already lost or will lose in the near future a patent protection. That situation allows the introduction of generics that directly compete with original drugs on the market. Although this process may lead to the

decrease of the cost of therapy it may also be associated with the substantial risk in case of a conversion from the original drug to a generic or from one generic to another. For these reasons experts and scientific societies and regulatory organizations are currently working on the regulations that will guarantee that any conversion of an anti-rejection therapy in transplant patient may be done only with a full knowledge of the treating physician. Also the process of the approval of a generic immunosuppressive agent should be more restrictive than for other classes of drugs in order to secure uncompromised transplant and patient survival after a conversion of the therapy.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 2, 90–96

**Key words: solid-organ transplantation, immunosuppressive therapy, generic drugs, bioequivalence**

### WSTĘP

Transplantacja narządów jest jedną z tych dziedzin współczesnej terapii, które wyznaczają postęp medycyny. Przeszczepienie narządów przedłuża życie chorym [1]. W wielu przypadkach zabieg ten nie tylko wiąże się z istotną poprawą jakości życia, ale także obniża ogólne koszty leczenia w porównaniu z innymi rodzajami terapii zastępującej niesfunkcjonujący narząd [1]. Najlepszym tego przykładem jest przeszczepienie nerki, gdzie koszty leczenia chorego są znacznie niższe niż te związane z przewlekłą dializoterapią, będącą terapią alternatywną do transplantacji.

Przeszczepianie narządów od genetycznie nieidentycznych dawców stało się możliwe

dopiero po wprowadzeniu skutecznych leków immunosupresyjnych. Zastosowanie cyklosporyny A w latach 80. XX wieku spowodowało poprawę długotrwałego przeżycia przeszczepionego narządu w sposób skokowy, a wprowadzone później kolejne leki mają także swój znaczący udział w obecnych, doskonałych wynikach transplantacji narządów [2]. Leki immunosupresyjne są lekami o bardzo dużej sile działania (hamują zdolność organizmu do odrzucania obcego narządu) i, co za tym idzie, ich stosowanie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia znacznej liczby działań niepożądanych [3]. Ryzyko to jest tak duże, gdyż terapia musi być stosowana długotrwale — do końca życia chorego. Kolejną cechą stosowanych obecnie leków immunosupresyjnych jest

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki  
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii  
i Transplantologii Nerek  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź  
faks: 42 678 36 32  
e-mail: nefro@wp.pl

duża liczba interakcji lekowych, co wymaga od transplantologa wysoce specjalistycznej wiedzy i ogromnego doświadczenia. Niektóre leki immunosupresyjne, w tym te stanowiące podstawę terapii, takie jak inhibitory kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) — cyklosporyna A i takrolimus oraz inhibitory sygnału proliferacji (PSI, *proliferation signal inhibitors*) — sirolimus i ewerolimus, wymagają rutynowego monitorowania stężenia we krwi podczas całego okresu leczenia [4]. Monitorowanie to jest konieczne z uwagi na znaczną indywidualną zmienność farmakokinetyki leków oraz liczne czynniki mogące na nią istotnie wpływać, takie jak stosowane inne leki, ale także rozmaite produkty żywnościowe. Z powyższych powodów leki te zaliczane są obecnie do grupy o wąskim oknie terapeutycznym (NTI, *narrow therapeutic index*). Wspomniane farmaceutyki muszą być obligatoryjnie stosowane pod warunkiem monitorowania ich stężenia. Także i inne podstawowe leki immunosupresyjne, takie jak preparaty kwasu mykofenolowego — mykofenolan mofetylu i mykofenolan sodu, z uwagi na dużą zmienność między- i wewnątrzosobniczą powinny podlegać monitorowaniu u chorych z podwyższonym ryzykiem odrzucenia [4]. Wszystko to jednak zwiększa wymogi konieczne dla prowadzenia terapii u chorych po przeszczepieniu. Jest to tym ważniejsze, że prawdopodobną konsekwencją błędów w dawkowaniu może być istotne pogorszenie funkcji przeszczepionego narządu lub nawet jego odrzucenie. Ostrzeżenie to jest wpisane do charakterystyki produktu leczniczego i tak w przypadku preparatów takrolimusu, bez względu na to, czy dotyczą leku referencyjnego czy też jego odpowiedników generycznych — można w nich przeczytać, że „zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający tę substancję jest niebezpieczna. Zmiana produktu lub zmiana schematu dawkowania powinna się odbywać wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa. Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną. Obserwowano przypadki ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucenia przeszczepionego narządu, toksyczności, ciężkich infekcji i innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus”. A zatem wszelkie

zmiany w leczeniu immunosupresyjnym muszą być podejmowane po dokładnym rozważeniu związanego z tym ryzyka i można ich dokonać, ale tylko wtedy, gdy istnieje pewność, że nie zaszkodzi to choremu. Dlatego jakiegokolwiek inne powody zmiany terapii muszą ustąpić miejsca podstawowej zasadzie zapewnienia bezpieczeństwa pacjentowi.

## PODSTAWOWE DEFINICJE

Dla pełnego zrozumienia przedstawianych zagadnień i uniknięcia niejednoznaczności w interpretacji zasad leczenia, należy wprowadzić kilka podstawowych definicji [4, 5].

**Lek generyczny**, czyli inaczej odtwórca lub potocznie ‘generyk’, jest preparatem stanowiącym zamiennik leku oryginalnego, zawierającym taką samą substancję czynną. Leki generyczne są dopuszczane do zastosowania komercyjnego pod warunkiem spełnienia kilku warunków: muszą mieć taki sam skład, jak lek oryginalny, czyli zawierać taką samą substancję czynną (związek chemiczny), mieć taką samą postać, dostępność biologiczną i działanie farmakologiczne. Leki te, mimo że zawierają taką samą substancję czynną, jak lek oryginalny, mogą zawierać inne substancje pomocnicze, ale tylko wtedy, gdy nie wpływają one na skuteczność leku.

**Biorównoważność** oznacza brak znaczącej różnicy w dostępności biologicznej składników czynnych w miejscu ich działania, po podaniu leków w tej samej dawce i postaci. Badania biorównoważności są podstawowym warunkiem rejestracji leku generycznego. Badania te, według obecnych przepisów, opierają się, z wyjątkiem oczywiście leków o dużej toksyczności, na jednorazowym podaniu zarówno leku oryginalnego, jak i badanego grupie zdrowych ochotników i określaniu stężenia substancji czynnej w określonych przedziałach czasowych, w dokładnie wystandaryzowanych warunkach. Podstawowym i najbardziej dyskusyjnym ograniczeniem badań biorównoważności prowadzonych zgodnie z obecnymi przepisami rejestracji leków, jest wykonywanie ich tylko u zdrowych osób, a nie u osób chorujących na takie schorzenia, które stanowią cel leczenia, dla którego lek jest rejestrowany.

**Leki o wąskim oknie terapeutycznym** (NTI, *narrow therapeutic index*) są to leki o „krytycznym” znaczeniu dawki. Charakteryzują się wąskim zakresem terapeutycznym i dużą zmiennością farmakokinetyki, często z powodu ograniczonej i zmiennej biodostęp-

▶▶Prawdopodobną konsekwencją błędów w dawkowaniu może być istotne pogorszenie funkcji przeszczepionego narządu lub nawet jego odrzucenie◀◀

▶▶Leki o wąskim oknie terapeutycznym są to leki o „krytycznym” znaczeniu dawki◀◀

ności. Dodatkowo, w przypadku tych leków istotne jest nie tylko NTI, ale kliniczne konsekwencje wynikające z przekroczenia tego zakresu zarówno w wyniku zbyt silnego, jak i zbyt słabego działania. Konieczne jest także regularne monitorowanie stężenia leku we krwi w czasie terapii i dostosowywanie jego dawki do wyników takiego oznaczenia. Definicja leków NTI przyjęta została przez instytucje rejestrujące leki — na przykład Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) określa je jako leki, w przypadku których niewielka zmiana dawki lub stężenia substancji czynnej we krwi wiąże się z potencjalnie niebezpiecznymi zmianami skuteczności i/lub bezpieczeństwa leku. Jednak mimo przyjęcia takiej definicji, nie każda instytucja rejestrująca leki wprowadziła szczegółowe i odmienne dla tej grupy wymagania dotyczące dopuszczenia oryginalnych leków NTI na rynek leków generycznych.

**Farmakokinetyka** to dziedzina badań w farmakologii opisująca zmiany stężenia w czasie leku lub jego metabolitów w ustroju. Wymaga ona poznania szeregu właściwości leku po jego podaniu, takich jak między innymi szybkość wchłaniania czy eliminacji z ustroju, objętość dystrybucji, klirens, okres półtrwania, stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) i czas, po jakim występuje ono w organizmie, zależność stężenia od czasu (pole pod krzywą tej zależności – [AUC, *area under the curve*]). Poznanie farmakokinetyki danego leku jest warunkiem prowadzenia indywidualnej farmakoterapii u pacjenta w połączeniu z obserwacją kliniczną uwzględniającą zmieniające się w czasie reakcje na podawany lek. W przypadku rejestracji leków generycznych wymagane są badania porównujące niektóre parametry farmakokinetyczne takiego leku względem leku oryginalnego (referencyjnego), takie jak  $C_{max}$  i AUC zależności stężenia leku we krwi od czasu.

### ZASADY REJESTRACJI LEKÓW GENERYCZNYCH

Zasady te ustalane są na podstawie przepisów obowiązujących w danym kraju lub, tak jak w przypadku Unii Europejskiej, są one wspólne dla całego rynku krajów członkowskich. W Unii wymogi te ustalono dla organu rejestracyjnego, jakim jest Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [6]. Ogólnie rejestracja leku generycznego (dotyczy leków chemicznych, dla leków biologicznych uzyskiwanych w procesach biotechnologicznych istnieją inne wymogi rejestracyj-

ne dla biopodobnych produktów leczniczych) wymaga wykazania równoważności farmakologicznej i biorównoważności (zdefiniowanej powyżej) względem produktu markowego (oryginalnego). Nie oznacza to jednak, że taki produkt jest identyczny, lecz taka sama musi być jedynie zawarta w nim substancja czynna, a różnice mogą dotyczyć na przykład rozpuszczalnika, kształtu, koloru, oznakowania, opakowania czy liczby tabletek w opakowaniu oraz czasu ważności.

Badania biorównoważności są prowadzone u zdrowych dorosłych ochotników (najczęściej w grupie 18–36 osób). Zarówno badany lek, jak i oryginalny farmaceutyk podaje się w pojedynczej dawce w dwuetapowym badaniu w schemacie naprzemiennym, a stężenie leku jest oceniane w próbkach pobieranych w określonych odstępach czasu po podaniu leku. Na podstawie oceny stężenia leku we krwi określa się średnie  $C_{max}$  i AUC zależności stężenia od czasu. Według ogólnych zasad oceny biorównoważności 90% przedział ufności (CI, *confidence interval*) średnich geometrycznych iloczynu  $C_{max}$  i AUC leku badanego i referencyjnego musi się zawierać w zakresie 80–125%. Do porównań używa się danych po transformacji logarytmicznej, dlatego też zakresy te, na co warto zwrócić uwagę, są asymetryczne. Należy podkreślić, że reguła ta wymaga wyliczenia średnich geometrycznych, a nie arytmetycznych, dlatego rzeczywista różnica parametrów farmakokinetycznych nie sięga 45%, jak mogłoby wynikać wprost z interpretacji podanego powyżej zakresu, ale jest kilkakrotnie mniejsza i na ogół nie przekracza 11% (średnio 4–4,5%) na przykład w przypadku preparatów takrolimusu już zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych [7]. Niezależnie jednak od wielkości różnice te, nawet jeśli byłyby bardzo małe, powodują, że lek biorównoważny w świetle tych kryteriów może nie być *de facto* terapeutycznie równoważny.

Ponieważ podstawowe leki immunosupresyjne są bez wątpienia lekami NTI i ich stosowanie wymaga monitorowania stężenia i dokładnej obserwacji klinicznej, instytucje odpowiedzialne za ich rejestrację w coraz większej liczbie krajów wprowadzają regulacje mające na celu zawężenie zakresu biorównoważności przyjmowanego dla leków stosowanych po przeszczepieniu narządów. Chociaż w Stanach Zjednoczonych i w wielu krajach świata obowiązuje jeszcze szerszy zakres 80–125%, to w Unii Europejskiej i w Kanadzie wymagania dotyczące ustalenia biorównoważności dla le-

▶▶Biorównoważność nie oznacza, że produkt generyczny jest identyczny, lecz taka sama musi być jedynie zawarta w nim substancja czynna◀◀

ków NTI — zarówno leku referencyjnego, jak i leku generycznego, zakładają, że 90-procentowy CI w przypadku średniego współczynnika badany lek generyczny względem leku referencyjnego dla AUC i  $C_{max}$ , muszą się mieścić w przedziale 90–111% [7, 8]. Od początku 2009 roku wytyczne EMA mające zastosowanie w badaniach klinicznych nowych związków stanowiących potencjalne przyszłe leki immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów unaczynionych są jeszcze bardziej szczegółowe, gdyż obejmują dodatkową ocenę kliniczną [9]. W jej ramach prowadzone mają być badania farmakokinetyczne w okresie bezpośrednio po przeszczepieniu, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne badania skuteczności i bezpieczeństwa, muszą być określone i zatwierdzone metody monitorowania skuteczności leczenia, badania nad optymalną dawką leku, a także badania z randomizacją, badanie porównawcze skuteczności i bezpieczeństwa prowadzone w grupach równoległych, obejmujące pacjentów w starszym wieku i analizę wpływu określonych czynników na skuteczność i bezpieczeństwo leku takich jak wiek chorego czy choroby współistniejące. Wymagane są także długoterminowe obserwacje w populacji docelowej. Ponadto zalecane są (nie obowiązkowe) badania interakcji w przypadku głównych leków immunosupresyjnych oraz badania farmakokinetyczne w różnych populacjach, w tym u dzieci. Warto zwrócić uwagę, że zalecenia dotyczą ponadto kilku innych istotnych aspektów leczenia, w tym określenia warunków badania leku (diety, objętości przyjmowanych płynów oraz aktywności fizycznej) oraz umieszczenia w charakterystyce zarejestrowanego leku zaleceń dotyczących przyjmowania go na czczo oraz po spożyciu posiłku. Te ostatnie aspekty są bardzo ważne, zwłaszcza jeśli uwzględnimy, że według wspomnianych regulacji, lek generyczny od badanego może się różnić na przykład czasem podawania względem spożywanego posiłku.

Wydaje się, że w nowych wytycznych dotyczących leków NTI, w tym immunosupresyjnych, przynajmniej częściowo uwzględniono zastrzeżenia zgłaszane wobec poprzednich przepisów. Warto wspomnieć, że większość niedoskonałości dotyczących obecnych zasad rejestracji leków generycznych wynika z poznawania licznych czynników wpływających na farmakokinetykę preparatów leczniczych. Jak bowiem wiadomo, na farmakokinetykę leku wpływają między innymi: rodzaj choroby i jej zaawansowanie, interakcje pomiędzy lekami

oraz pomiędzy lekiem, a spożywanymi pokarmami, a także to, że część chorych, u których stosowane są leki, należy do grupy wysokiego ryzyka (czynniki etniczne, wiek, mutacje i polimorfizmy wpływające na metabolizm leku). Najwięcej wątpliwości budzi jednak to, że badanie leku ograniczono tylko do zdrowych dorosłych osób, a nie wzięto pod uwagę pacjentów, u których występuje choroba określona we wskazaniach do stosowania danego leku. Według zasad rejestracji generyków producent takiego preparatu może być zobowiązany do przeprowadzenia badań klinicznych w populacji docelowej, jednak nie jest to obligatoryjne [9, 10].

### **DOŚWIADCZENIA W STOSOWANIU GENERYCZNYCH LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW**

Generyki pojawiają się w obrocie krótko po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. Jest to zgodne z regułami rynku i nie powinno nikogo zaskakiwać ani dziwić. Pacjenci po przeszczepieniu wymagają szczególnego nadzoru medycznego, a ich życie zależy od przyjmowania leków hamujących odporność ustroju i dlatego każde zmiany w dostępności na rynku leków, które chorzy przewlekłe stosują, są dla nich źródłem wielu emocji i dyskusji. Potęguje to fakt, że leki immunosupresyjne są kosztowne i nakłady ponoszone przez płatnika usług na ich refundację stanowią znaczącą pozycję w jego wydatkach, zwłaszcza gdy wyrazimy je w przeliczeniu na jednego chorego. Wygasanie ochrony patentowej leków immunosupresyjnych stało się faktem już dawno [4]. W 1995 roku skończyła się ochrona oryginalnej modyfikowanej cyklosporyny A, zaś w 1998 w Stanach Zjednoczonych pojawił się jej pierwszy generyk (potem jednak wycofany, a dopiero kolejne wprowadzone są dostępne do dziś). W efekcie tych zmian w 2011 roku w Stanach generyczna cyklosporyna była stosowana u ponad połowy chorych otrzymujących ten lek. W kwietniu 2008 roku ochronę patentową stracił oryginalny takrolimus, a krótko potem mykofenolan mofetylu. Każdy z tych oryginalnych leków ma dzisiaj swoje odpowiedniki generyczne, a na niektórych rynkach jest ich po kilka czy nawet kilkanaście. Obecnie tracą ochronę także leki z grupy PSI.

Generyczna immunosupresja stała się faktem. Naturalne jest więc pytanie o ocenę wyników badań klinicznych, w których porów-

▶▶Większość niedoskonałości dotyczących obecnych zasad rejestracji leków generycznych wynika z poznawania licznych czynników wpływających na farmakokinetykę preparatów leczniczych◀◀

▶▶Pacjenci po przeszczepieniu wymagają szczególnego nadzoru medycznego, a ich życie zależy od przyjmowania leków hamujących odporność ustroju i dlatego każde zmiany w dostępności na rynku leków, które chorzy przewlekłe stosują, są dla nich źródłem wielu emocji i dyskusji◀◀

▶▶ Próbując wskazać potencjalne korzyści z wprowadzenia leków generycznych, nie sposób nie wymienić w pierwszej kolejności aspektów farmako-ekonomicznych ◀◀

nywano preparat oryginalny z generycznym. Niestety, tak jak napisano powyżej, producent leku generycznego nie musi wykonać takich badań w zastosowaniach klinicznych i z uwagi na ich koszty, bezpośrednich porównań było niewiele i większość objęła małą liczbę chorych. Przeglądu takich badań porównawczych w odniesieniu do leków immunosupresyjnych dokonał niedawno Harrison i wsp. [8], ale z uwagi na ograniczenia objętości niniejszego opracowania, przedstawiam jedynie krótkie podsumowanie tych obserwacji, wzbogacone o nieliczne wyniki kolejnych badań, jakie pojawiły się od czasu wspomnianej publikacji.

Najwięcej badań porównawczych leku generycznego i oryginalnego przeprowadzono w przypadku cyklosporyny A, co nie dziwi, gdyż jest to lek, którego ochrona patentowa wygasa już prawie 20 lat temu. Prawie we wszystkich badaniach prowadzonych u dorosłych po przeszczepieniu nerki, wykazano brak różnic w skuteczności leku oryginalnego i generycznego, ale opublikowano też dwa badania, w których zaobserwowano istotne różnice w tym zakresie [10, 11]. W badaniach, w których z kolei oceniano efekty zmiany leczenia z oryginalnego na generyczny, obserwowano brak istotnych klinicznie różnic — badania te były jednak najczęściej prowadzone bez randomizacji, a wiele z nich było też jednośrodkowych. W badaniach z zastosowaniem preparatu generycznego *de novo* nie obserwowano istotnych różnic, ale są też dostępne dwa badania, w których zastosowanie preparatu generycznego wiązało się z większą częstością przypadków ostrego odrzucania [12, 13]. W największej z retrospektywnych analiz bezpieczeństwa skuteczności preparatów generycznej cyklosporyny (188 chorych *de novo* po przeszczepieniu nerki), u chorych stosujących lek generyczny zaobserwowano większą częstość bioptycznie potwierdzonych incydentów ostrego odrzucania, mimo braku różnic w stężeniu leków użytym w toku całej terapii [13].

Z kolei liczba publikacji, w których porównano oryginalny i generyczny takrolimus jest niewielka [8]. W trzech badaniach z zastosowaniem *de novo* generycznego takrolimusu u chorych po przeszczepieniu nerki, nie wykazano co prawda znaczących różnic, ale były to wyłącznie badania z jednym ramieniem (lek generyczny i bez randomizacji). W jedynym badaniu oceniającym skutki konwersji na lek generyczny także nie wykazano różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leku. Niedawno opublikowano też badanie

porównujące farmakokinetykę oryginalnego i generycznego takrolimusu przeprowadzone w schemacie naprzemiennym, z randomizacją, jednakże w sposób otwarty (bez zaślepienia) [14]. Badaniem objęto 68 chorych i prowadzono je w ośrodkach amerykańskich. Wykazano, że iloraz średnich geometrycznych wynosił odpowiednio 1,02 (90% CI 97–108%) i 1,09 (90% CI 101–118%) dla AUC i  $C_{max}$ , co spełniało kryteria biorównoważności przyjęte w Stanach Zjednoczonych, ale już nie spełniłoby zmodyfikowanych kryteriów przyjętych w Unii Europejskiej. Uzasadnioną zatem wydaje się sugestia zawarta w zalecenia Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Narządów (ESOT, *European Society for Organ Transplantation*) [6], że generyczne leki immunosupresyjne o wąskim oknie terapeutycznym rejestrowane w Europie przed zawężeniem przedziału akceptowalności do 90–111% powinny być jeszcze raz poddane badaniom biorównoważności w celu wykazania, czy spełniają nowe, surowsze wymagania. Trzeba tu przypomnieć, że badania tych preparatów przeprowadzone wcześniej spełniały jedynie ogólne wymagania akceptowalności dla leków generycznych (80–125%)

Podobnie niewiele jest badań, w których porównywano w sposób bezpośredni oryginalny i generyczny mykofenolan mofetilu. Harrison i wsp. [8] opisał zaledwie trzy badania i tylko jedno z nich przebiegało z randomizacją — pozostałe dwa były otwarte. W żadnym z nich nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu przeszczepu i chorych. Podobne były także parametry farmakokinetyczne porównywanych leków. W 2012 roku opublikowano wyniki kolejnego badania z randomizacją w układzie naprzemiennym o charakterze otwartym, w którym porównano oryginalny i generyczny mykofenolan mofetilu w grupie 43 chorych po przeszczepieniu nerki ze stabilną czynnością narządu [15]. Wykonano kompleksowe badania farmakokinetyczne, wykazując, że o ile AUC i  $C_{min}$  mieściło się w przyjętych zakresach, o tyle występowały różnice w zakresie  $C_{max}$  przekraczające założone wartości 80–125% [15]. Liczba zdarzeń niepożądanych była jednak podobna w przypadku obu preparatów.

## KORZYŚCI I ZAGROŻENIA

Próbując wskazać potencjalne korzyści z wprowadzenia leków generycznych, nie sposób nie wymienić w pierwszej kolejności aspektów farmakoekonomicznych. Główną przyczyną wprowadzenia leków generycznych

przez regulatorów rynku farmaceutycznego było stworzenie konkurencji rynkowej, która wymusza obniżenie ceny, co powinno z kolei przynieść największą korzyść płatnikowi. Doświadczenia rynku amerykańskiego [5] pokazują, że gdy dany lek generyczny jest wytwarzany przez jednego do czterech producentów, to cena zmniejsza się o 60% w porównaniu z wyjściową, a gdy producentów jest ponad 10, co nie jest rzadko spotykane w przypadku popularnych leków, to cena jest niższa niż 25% pierwotnej. Trudno nie oczekiwać podobnych zmian w przypadku wprowadzania generyków leków immunosupresyjnych. Co jednak ciekawe, w niedawnej analizie przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych porównującej całkowite koszty opieki zdrowotnej nad chorymi otrzymującymi generyczną i oryginalną cyklosporynę, wykazano, że były one jednak większe w przypadku leku generycznego (35 343 USD względem 27 052 USD), gdyż oprócz ceny zakupu leku wzięto pod uwagę także wydatki związane z hospitalizacjami dotyczącymi leczenia powikłań, dodatkowymi biopsjami graftu, lekami przeciwozdruceniowymi i monitorowaniem stężenia leku [5]. Należy także pamiętać o licznych ograniczeniach badań farmakoekonomicznych związanych między innymi z ich retrospektywnym charakterem, różnicami między grupami chorych i zmianami cen leku oryginalnego spowodowanych wprowadzeniem generyków opisanych powyżej.

Największym jednak ryzykiem związanym z wprowadzeniem leków generycznych, w tym zwłaszcza z grupy leków NTI jest sama zamiana leku oryginalnego na generyczny. Nie należy zapominać, że leki te nie są nigdy identyczne i zawsze występują między nimi mniejsze lub większe różnice mimo nawet jak najściślejszego wytyczenia ich zakresów. Co więcej, różnice te mogą być nawet znamienne większe w przypadku zmiany jednego generyku na drugi, gdy oba wykazują różnice w stosunku do leku oryginalnego mieszczące się co prawda w wymaganym zakresie, ale występujące w przeciwnych kierunkach przedziału akceptowalności, co powoduje ich sumowanie [5]. Taka sytuacja nie będzie przecież rzadka, jeśli na rynku będzie kilka generyków. Tu warto się zastanowić nad sytuacją, jaka może mieć miejsce w Polsce. Otóż przy wyborze leku immunosupresyjnego dla szpitala zwykle wybierana jest najtańsza oferta. W kolejnym konkursie ofert kontynuacja stosowanego leku w szpitalu może zostać przerwana kolejną zamianą na jeszcze tańszy odpowiednik. Zatem nierzadko możemy mieć

do czynienia z wymuszoną zamianą generyku na generyk. To może być niezwykle niebezpieczne dla pacjenta po przeszczepieniu narządu i skutkować znamienymi zmianami w ekspozycji na lek. I chociaż dostępne preparaty generyczne będą spełniały zawężone wymogi akceptowalności dla biorównoważności, to ostateczne konsekwencje kliniczne takich licznych zamian może ponieść pacjent. Ponadto cała korzyść dla szpitala wynikająca z niższej ceny leku może zostać zniwelowana kosztami ponadprogramowych, ale koniecznych, oznaczeń stężenia leku wynikających z zasad terapii monitorowanej. Poza tym należy zwrócić uwagę na wymogi prawne obowiązujące w aptekach, gdzie farmaceuta jest zobowiązany wydać tańszy odpowiednik leku. Nie wydaje się uzasadnionym, aby w obliczu takiego ryzyka i ciągłego braku narządów do przeszczepienia w naszym kraju można było pozostawić tę sytuację bez ustanowionych regulacji czy zaleceń. Wszystko to powinno też skłaniać do prawnego uregulowania zamiany automatycznej, czyli dokonywanej przez farmaceutę w aptece wydającej choremu lek, a zachodzącej bez udziału i wiedzy lekarza, jedynie na podstawie identyczności międzynarodowych nazw leków. Wprawdzie lekarz może zapobiec zamianie automatycznej, jeśli dopisze na receptce przy nazwie preparatu „nie zamieniać”, ale jest to rzadko stosowane. Większość lekarzy nie pamięta o tym, że w Polsce i w wielu jeszcze innych krajach zamiana automatyczna jest możliwa i nie ma jasno wytyczonych ograniczeń w tym względzie w przypadku na przykład leków immunosupresyjnych. W praktyce zapewne sporadyczne są takie sytuacje, gdy farmaceuta zamienia lek o tak dużym znaczeniu dla chorego, bez kontaktu z lekarzem, jednak powinno to podlegać ścisłym regulacjom, czego w naszym kraju jeszcze nie dokonano.

Podstawową zasadą leczenia jest, aby zastosowany lek był bezpieczny, natomiast inne względy, w tym koszty terapii, muszą być brane pod uwagę w drugiej kolejności. Dlatego też podjęcie decyzji o zamianie leku z jednego na drugi musi być uzasadnione przede wszystkim dobrem chorego i nie może go narazić na nadmierne ryzyko (a może nawet jakiegokolwiek). Niestety ocenie wielkości ryzyka i jego proporcji do uzyskanych innych korzyści nie może być dokładnie zdefiniowane i musi mieć charakter indywidualny. Sytuacja chorych po przeszczepieniu jest wyjątkowa i wynika z całkowitej zależności ich stanu zdrowia i losów od stosowanej terapii, w tym przede wszystkim

▶▶Większość lekarzy nie pamięta o tym, że w Polsce i w wielu jeszcze innych krajach automatyczna zamiana leku w aptece jest możliwa i nie ma jasno wytyczonych ograniczeń w tym względzie w przypadku na przykład leków immunosupresyjnych◀◀

▶▶Podstawową zasadą leczenia jest, aby zastosowany lek był bezpieczny, natomiast inne względy, w tym koszty terapii, muszą być brane pod uwagę w drugiej kolejności◀◀

immunosupresyjnej. W związku z powyższym zmiany leczenia dokonywane z przyczyn innych niż wyłącznie medyczne następczą lekarzom wiele problemów także etyczno-moralnych. Ponadto sami pacjenci po transplantacji,

jak wynika z doświadczenia, są takim zmianom bardzo niechętni i potrzebują szczegółowej wiedzy na temat przyczyn podejmowanej decyzji oraz chęć świadomie uczestniczyć w jej podejmowaniu.

## STRESZCZENIE

Nowoczesne leki immunosupresyjne zapewniają długotrwale funkcjonowanie przeszczepionego narządu poprzez zmniejszenie ryzyka jego odrzucenia. Jednakże stosowanie tych leków wiąże się z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych i interakcji z innymi równolegle stosowanymi preparatami i składnikami diety. Część leków immunosupresyjnych wymaga monitorowania poprzez pomiary ich stężenia we krwi. Z tych powodów leki te zaliczane są do preparatów farmakologicznych o wąskim oknie terapeutycznym. Począwszy od roku 1995, kiedy to wygasła ochrona patentowa cyklosporyny A, kolejne oryginalne leki immunosupresyjne stają w obliczu bezpośredniej konkurencji na ryn-

ku preparatów generycznych. Prowadzi to na ogół do zmniejszenia ceny leku, ale wiąże się, zwłaszcza w przypadku leków stosowanych po transplantacji narządów, z ryzykiem pogorszenia funkcji lub nawet utraty przeszczepu w przypadku zmiany leczenia z preparatu oryginalnego na generyczny lub jednego generycznego na drugi. Dlatego trwają starania, aby proces zamiany leków odbywał się przy pełnej wiedzy i świadomości lekarzy, a także, aby wymogi dotyczące rejestracji leków generycznych w tym wskazaniu były bardziej restrykcyjne i uwzględniały w większym stopniu bezpieczeństwo chorych.

**Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 2, 90–96**

**Słowa kluczowe: przeszczepienie narządów, leki immunosupresyjne, preparaty generyczne, biorównoważność**

## Piśmiennictwo

1. Zhang R., Kumar P., Ramcharan T., Reisin E. Kidney transplantation: the evolving challenges. *Am. J. Med. Sci.* 2004; 328: 156–161.
2. Canafax D.M., Ascher N.L. Cyclosporine immunosuppression. *Clin. Pharm.* 1983; 2: 515–524.
3. Schaefer S.M., Süsal C., Sommerer C., Zeier M., Morath C. Current pharmacotherapeutical options for the prevention of kidney transplant rejection. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 1029–1041.
4. Helderman J.H. Generic substitution for immunosuppressive drugs. *Dialysis Transplant.* 2011; 40: 31–40.
5. Van Gelder T., Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transplant. Int.* 2013; Feb 27 [doi: 10.1111/tri.12074].
6. van Gelder T.; ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant. Int.* 2011; 24: 1135–1141.
7. Trofe-Clark J., Gabardi S., McDevitt-Potter L., Alloway R.R. Immunosuppression, generic drugs and the FDA (letter). *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 792–793.
8. Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. wsp. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation* 2012; 93: 657–665.
9. Christians U., Klawitter J., Clavijo C.F. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concepts and misconceptions. *Kidney Int. Suppl.* 2010; 115: S1.
10. Qazi Y.A., Forrest A., Tornatore K. The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clin. Transplant.* 2006; 20: 313–317.
11. Hibberd A.D., Trevillian P.R., Roger S.D. i wsp. Assessment of the bioequivalence of a generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 711–721.
12. Spasovski G., Masin-Spasovska J., Ivanovski N. Do we have the same clinical results with Neoral and Equoral treatment in kidney transplant recipients. A pilot study. *Transplant. Int.* 2008; 21: 392–399.
13. Taber D.J., Baillie G.M., Ashcraft E.E. i wsp. Does bioequivalence between cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation* 2005; 80: 1633–1670.
14. Alloway R.R., Sadaka B., Trofe-Clark J., Wiland A., Bloom R.D. A randomized pharmacokinetic study of generic tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2825–2831.
15. Sunder-Plassmann G., Reinke P., Rath T. i wsp. Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplant recipients. *Transplant. Int.* 2012; 25: 680–686.