



Co warto wiedzieć o lekach generycznych?

**Leki generyczne gwarantują
pacjentom dostęp do skutecznych,
bezpiecznych i nowoczesnych terapii**

Warszawa 2007

EGA – Europejskie Stowarzyszenie Producentów Leków Generycznych

PZPPF – Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego Producenci Leków PL

Spis treści

Wstęp	2
1. Wkład leków generycznych w rozwój ochrony zdrowia i przedsiębiorczości	3-4
2. Leki generyczne umożliwiają skuteczne leczenie chorób przewlekłych	4-5
3. Wpływ leków generycznych na koszty leczenia i dostępność leków	5-6
4. Leki generyczne zapewniają odpowiedni poziom opieki zdrowotnej starzejącej się populacji	7-8
5. Jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leków generycznych	9-10
6. Dobra Praktyka Wytwarzania gwarancją wysokiej jakości leków generycznych.....	11
7. Biorównoważność gwarantem skuteczności leków	12-14
8. Nadzór nad bezpieczeństwem produktów leczniczych i ciągła dbałość o zdrowie pacjentów	14-15
9. Ograniczenia w rejestracji leków generycznych	15-17
10. Innowacyjność w przemyśle farmaceutycznym.....	18-19

Wstęp

Dyrektywa UE i w ślad za nią polska ustawa Prawo farmaceutyczne zdefiniowała lek generyczny jako *„produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności.”*

Broszura informacyjna, do lektury której Państwa zachęcamy, została napisana przez przedstawicieli Europejskiego Stowarzyszenia producentów Leków Generycznych (EGA). Zawiera ona podstawowe dane o lekach generycznych i ich roli w zapewnieniu chorym dostępu do farmakoterapii. Ma to szczególne znaczenie teraz, kiedy obserwujemy szybko postępujący proces starzenia się społeczeństw, zarówno w Europie, jak i w Polsce. Rządy poszczególnych państw już dziś zastanawiają się jak zreformować ochronę zdrowia, aby zapewnić zwiększonej populacji ludzi starszych długotrwałe i skuteczne leczenie, w tym farmakologiczne.

Z lekiem generycznym wiąże się wiele nieporozumień i fałszywych opinii deprecjonujących często ich wartość i znaczenie. Zjawisko to wynika najczęściej z ich konkurencyjności cenowej w stosunku do leków oryginalnych. Tymczasem, wobec stale rosnących kosztów opieki zdrowotnej i jeszcze szybciej rosnących nakładów na leki, zarówno publicznych jak i prywatnych, stosowanie leków generycznych we wszystkich uzasadnionych terapiach przypadkach staje się koniecznością. Pozwala na redukcję tych kosztów i objęcie refundacją leków oryginalnych, o ile są bardziej skuteczne i/lub bezpiecznie od dotąd stosowanych leków. Komisja Europejska dostrzegając ogromne zróżnicowanie wykorzystania leków generycznych w farmakoterapii, wahające się w poszczególnych krajach członkowskich Wspólnoty, od kilku do 60 proc., w ostatniej nowelizacji prawa farmaceutycznego zawarła szereg postanowień, których celem są ułatwienia we wprowadzaniu do obrotu leków generycznych.

Autorzy omówili także prawne ograniczenia w rozwoju leków generycznych, wynikające ze stale rosnących tytułów do uzyskania wyłączności rynkowych dla leków oryginalnych. Przedstawili również wymagania, jakie wytwórca musi spełnić, aby wprowadzić lek do obrotu, odnoszące się, zarówno do dokumentacji rejestracyjnej, jak i warunków w jakich lek może być wytwarzany.

1. Wkład leków generycznych w rozwój ochrony zdrowia i przedsiębiorczości

Dzięki lekom generycznym pacjenci mają dostęp do bezpiecznych i skutecznych leków wysokiej jakości, a systemy ochrony zdrowia w krajach UE mogą zaoszczędzić około 20 miliardów euro rocznie.

Obecnie, kiedy szybko rośnie zapotrzebowanie na usługi medyczne, relatywnie tanie leki generyczne przynoszą duże korzyści społeczeństwu: zapewniają pacjentom dostęp do bezpiecznych i skutecznych leków wysokiej jakości, a systemom ochrony zdrowia w krajach UE pozwalają zaoszczędzić ponad 20 miliardów euro rocznie. Dzięki tym oszczędnościom państwa mogą łatwiej znaleźć środki na pokrycie nowych, innowacyjnych metod leczenia.

Europejski przemysł leków generycznych przoduje w dostarczaniu wysokiej jakości leków w przystępnych cenach milionom pacjentów w Europie i innych regionach świata, stając się głównym dostawcą leków. W Europie generyki stanowią blisko 50% wszystkich leków wydawanych pacjentom.¹

Leki generyczne są odpowiednikami produktów oryginalnych pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Zawierają tę samą substancję czynną i mają taką samą postać farmaceutyczną jak leki oryginalne, a to, że mogą być stosowane zamiennie z danym lekiem oryginalnym, zostało potwierdzone w badaniach biorównoważności. Wymogi dotyczące zakresu danych przy składaniu wniosku o rejestrację leków, warunkującej wprowadzenie leku na rynek są, z wyjątkiem wyników badań klinicznych, takie same dla producenta generycznych produktów leczniczych, jak i dla wytwarzającego leki oryginalne.

Ponad dwie trzecie wszystkich wniosków o rejestrację składanych w ramach unijnej procedury wzajemnego uznawania oraz procedury zdecentralizowanej dotyczy leków generycznych. Wkrótce wzrośnie także liczba wniosków składanych w ramach unijnej procedury scentralizowanej, gdyż wygasa okres wyłączności rynkowej leków oryginalnych rejestrowanych z zastosowaniem tej procedury.

Firmy produkujące leki generyczne opracowują, produkują i wprowadzają na rynek leki, niechronione patentem, a dzięki inwestycjom w doskonalenie procesów produkcji, powstają produkty o wysokiej jakości w niższych cenach. Opracowują także nowe postacie farmaceutyczne leków, a także sposoby dawkowania znanych leków. Niektóre z nich przeprowadzają również badania, w wyniku których uzyskują nowe substancje czynne (leki).

W miarę jak UE zwiększa swoje udziały w globalnym rynku leków generycznych i buduje pozycję lidera w dziedzinie nowych biorównoważnych produktów leczniczych, powstają nowe źródła przedsiębiorczości i zatrudnienia w UE i rośnie konkurencyjna pozycja Europy na arenie światowej.

¹ 2006 Market Review, The European Generic Pharmaceutical Markets, wewnętrzny dokument EGA, czerwiec 2006.

Aby jednak systemy ochrony zdrowia mogły zmaksymalizować korzyści, jakie leki generyczne przynoszą pacjentom, rządy poszczególnych państw członkowskich oraz Unia jako całość muszą stwarzać warunki sprzyjające efektywnej konkurencyjności na rynku farmaceutycznym.

2. Leki generyczne umożliwiają skuteczne leczenie chorób przewlekłych

Europejski przemysł leków generycznych ma ogromny wkład w rozwój ochrony zdrowia w Europie, jako że umożliwia leczenie niskim kosztem wielu najczęściej dziś spotykanych chorób i schorzeń przewlekłych,² takich jak: choroby nowotworowe, infekcje bakteryjne i wirusowe, cukrzyca, depresja, choroba Parkinsona, epilepsja, nadciśnienie, reumatyzm, astma, uśmierzanie bólu, osteoporoza, stany zapalne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zapewnienie ciągłości leczenia tych i innych chorób, szczególnie często dotykających ludzi starszych stanowi coraz większe wyzwanie ze względu na starzenie się populacji w Europie. Fakt ten, w połączeniu ze wzrostem częstotliwości występowania niektórych chorób oraz rosnącymi cenami leków oryginalnych zwiększają zapotrzebowanie na leki generyczne. Przykładowo przewiduje się, że w ciągu następnych sześciu lat 10% budżetu brytyjskiej ochrony zdrowia będzie się przeznaczać na leczenie cukrzycy.³ Szacuje się też, że **wartość sprzedaży leków przeciwnowotworowych do 2009 r. ma wzrosnąć o ponad 100%**, do 55 miliardów dolarów, a sprzedaży statyn obniżających poziom cholesterolu – o 35%, do 38 miliardów dolarów.⁴ Grupa brytyjskich lekarzy stwierdziła, że ochrona zdrowia w Wielkiej Brytanii mogłaby zaoszczędzić 2 miliardy funtów przez okres 5 lat, gdyby na obniżenie poziomu cholesterolu przepisywano leki generyczne zamiast droższych środków oryginalnych.⁵

Analiza przeprowadzona niedawno przez znany ośrodek badań rynku bardzo jasno pokazuje zaistniałą sytuację:

„Drogie leki podnoszą koszty opieki medycznej, w związku z tym leki generyczne odgrywają kluczową rolę na rynku europejskim. Generyki uważa się za najlepszą metodę umożliwienia dostępu ogromnej większości pacjentów do bezpiecznych i skutecznych leków wysokiej jakości po przystępnych cenach. Odgrywają one także ważną rolę w rozwoju systemów ochrony zdrowia, wpływając bezpośrednio na obniżenie wydatków na produkty lecznicze”.⁶

Od 1997 r. wydatki na ochronę zdrowia w krajach OECD rosną o ponad 5,6% rocznie, w dużej mierze ze względu na koszt nowych leków, w porównaniu ze 4,4-procentowym wzrostem całkowitych

² IMS Health

³ The Independent, 6 października 2005

⁴ IMS Health - Therapy Forecaster 2005

⁵ British Medical Journal, 10 czerwca 2006

⁶ Frost i Sullivan “ Pricing and Reimbursement Issues for Generics and Biosimilars” grudzień 2006

wydatków na ochronę zdrowia.⁷ Ponieważ rosną koszty leków pacjenci, lekarze i systemy opieki zdrowotnej zwracają się coraz częściej w stronę tańszych leków generycznych w przypadku tych terapii, w których są one dostępne i umożliwiają skuteczne leczenie.

3. Wpływ leków generycznych na koszty leczenia i dostępność leków

Leki generyczne stanowią połowę stosowanych leków, ale przeznaczają się na nie tylko jedną piątą wydatków na leki. W zależności od przyjętego w danym państwie europejskim systemu wyceny i refundacji kosztów farmakoterapii leki generyczne są zazwyczaj od 20% do 90% tańsze niż produkty oryginalne.

Oszczędności dzięki zastosowaniu leków generycznych:

- W Szwecji ceny farmaceutyków spadły o 15% po wprowadzeniu odpowiedników generycznych w 2002 r., a powstałe dzięki temu oszczędności szacuje się na 7 miliardów koron szwedzkich (około 760 milionów dolarów).⁸
- Z badań pięciu największych rynków farmaceutycznych w Europie, przeprowadzonych na zlecenie rządu francuskiego, wynika, że w krajach o najwyższym udziale generycznych produktów leczniczych w rynku wydatki na leki są najniższe.⁹
- Szwajcarski fundusz ubezpieczeń zdrowotnych, obliczył, że kraj mógłby zaoszczędzić ponad 114 milionów euro, gdyby leki oryginalne zastąpić nawet najdroższymi z dostępnych na rynku odpowiednikami generycznymi.¹⁰

Przykłady realnych i potencjalnych oszczędności związanych ze stosowaniem leków generycznych można by mnożyć. Mimo to w raporcie z badań przeprowadzonych ostatnio na Uniwersytecie w Leuven profesor Steven Simoens pisze:

⁷ Health at a Glance: OECD Indicators 2005”

⁸ Engström, Andreas, Johanna Jacob i Douglas Lundin, *Sharp drop in prices after the introduction of generic substitution*, LFN (Swedish Pharmaceutical Benefits Board), czerwiec 2006. Opracowanie dostępne na stronie internetowej: www.lfn.se/upload/Pressmeddelanden/generiskt_utbyte_engelsk_061010.pdf

⁹ DREES, Ministère de la Santé et des Solidarités, Etudes et Résultats No 502, lipiec 2006

¹⁰ santésuisse, komunikat prasowy z 9 czerwca 2006, dostępny na stronie internetowej: www.santesuisse.ch/datasheets/files/200606090822250.PDF

„Leki generyczne umożliwiają dokonywanie oszczędności dostawcom usług medycznych i pobudzają do innowacyjności. Jednak UE nie wykorzystuje maksymalnie tkwiącego w nich potencjału. Gdyby kraje UE podjęły odpowiednie kroki, mogłyby to przynieść dodatkowe oszczędności rzędu 27%-48%”.¹¹

Wielu decydentów w Europie już doszło do tych wniosków i zaczyna wprowadzać działania promujące stosowanie leków generycznych. Jednak upowszechnienie szerokiego stosowania leków generycznych, zapewniającego stabilność europejskiej ochronie zdrowia wymaga działań na znacznie większą skalę.

Siedem metod obniżenia wydatków na farmakoterapię zalecanych przez Simoens'a:

1. Wprowadzenie spójnej polityki w zakresie leków generycznych.
2. Zapewnienie większej swobody w ustalaniu cen leków generycznych i sprzyjanie konkurencji cenowej.
3. Rozpowszechnianie informacji o różnicach cen wśród lekarzy, farmaceutów i pacjentów.
4. Podnoszenie zaufania lekarzy, farmaceutów i pacjentów do leków generycznych poprzez dostarczanie informacji o kryteriach ich dopuszczania do obrotu.
5. Stworzenie motywacji dla lekarzy do przepisywania leków generycznych.
6. Usunięcie finansowych czynników zniechęcających farmaceutów do wydawania leków generycznych.
7. Stworzenie motywacji dla pacjentów do leczenia się lekami generycznymi.

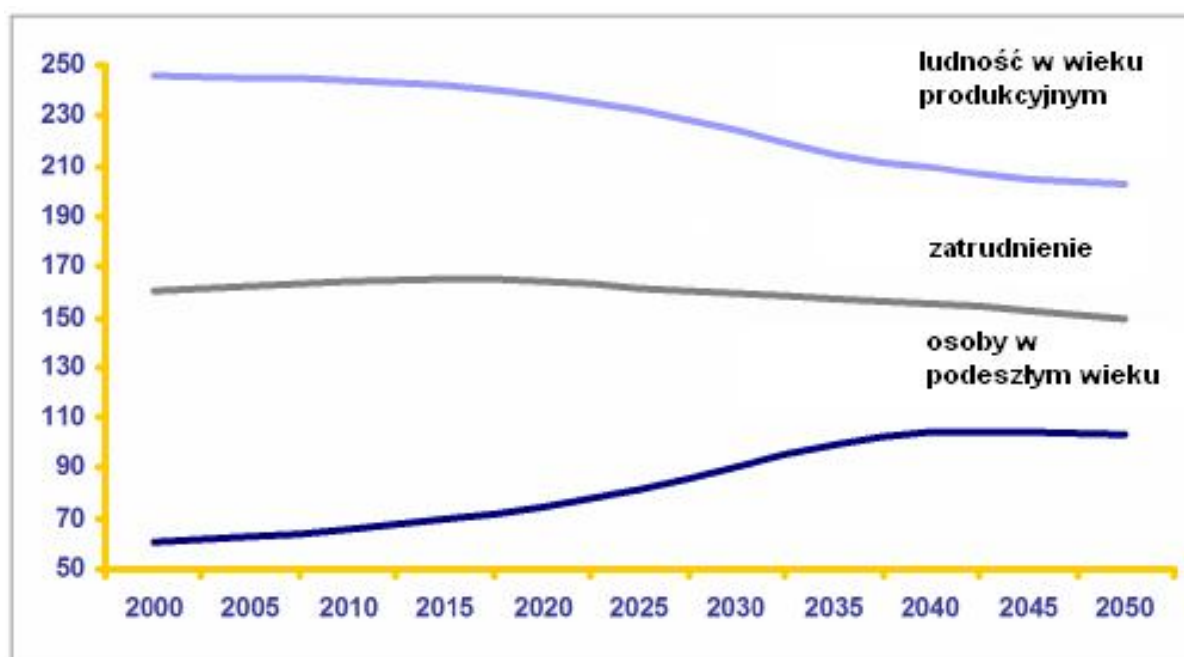
4. Leki generyczne zapewniają odpowiedni poziom opieki zdrowotnej starzejącej się populacji

¹¹ Simoens, Prof. Dr. Steven, Sustaining Generic Medicines Markets in Europe, Uniwersytet w Leuven, kwiecień 2006. Opracowanie dostępne na stronie internetowej: www.egagenerics.com/doc/simoens-report_2006-04.pdf.

W 2030 r. na każdą osobę w wieku emerytalnym w krajach UE przypadają będzie tylko nieco ponad 2 pracujących obywateli, zamiast 4, jak ma to miejsce obecnie.

Ze względu na starzenie się populacji i rosnące wymagania w zakresie opieki zdrowotnej, decydenci stoją w obliczu niepokojąco szybkiego wzrostu kosztów ochrony zdrowia.

Według badań Komitetu Polityki Gospodarczej UE dotyczących "Problemów budżetowych w związku ze starzeniem się populacji"¹², ze względu na rosnącą liczbę osób starszych wśród mieszkańców Europy, szybko zmniejsza się liczba obywateli w wieku produkcyjnym, którzy płacą składki na ubezpieczenia społeczne, natomiast rośnie liczba niepracujących obywateli w podeszłym wieku. Szacuje się, że w 2030 r. na jedną osobę w podeszłym wieku w krajach UE przypadają będzie tylko nieco ponad 2 pracujących obywateli, podczas gdy obecnie przypada ich 4.¹³



Do wzrostu liczby osób korzystających z publicznej ochrony zdrowia i spadku liczby osób płacących składki na ubezpieczenia społeczne dochodzi jeszcze i to, że na leczenie obywateli powyżej 65 roku życia przeznaczają się od 30% do 40% wydatków na ochronę zdrowia – znacznie więcej niż na opiekę

¹² Economic Policy Committee (EPC) „Budgetary challenges posed by ageing population: the impact on public spending on pensions, health, and long-term care for the elderly and possible indicators of the long-term sustainability of public finances” Brussels 24 październik, 2001, (EPC/ECFIN/630-ENfinal), dostępny na stronie: ec.europa.eu-economy_finance/epc/documents/summary_en.pdf

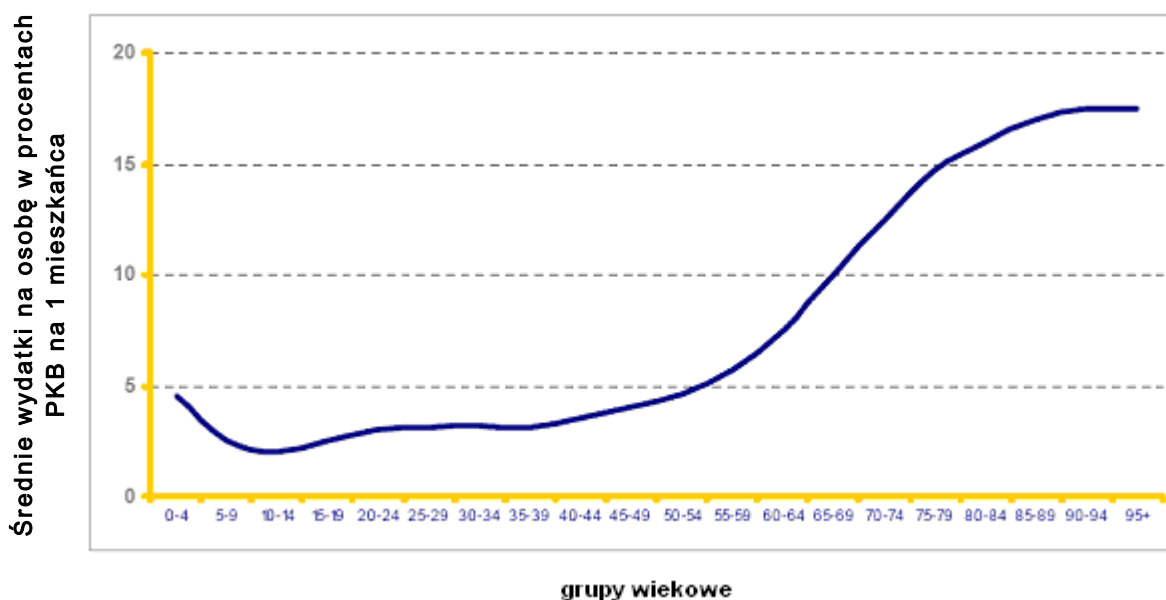
¹³ Ib. str.3-4

nad każdą inną grupą w populacji. „(...) wydatki na osobę rosną wraz z wiekiem pacjenta i są szczególnie wysokie w najstarszych grupach wiekowych (...)”.¹⁴

Raport ostrzega unijnych decydentów, że tempo wzrostu wydatków publicznych na ochronę zdrowia będzie corocznie zwiększało się z 4% do 8% w ciągu następnych kilkudziesięciu lat i podkreśla „... że starzenie się populacji wywiera istotny wpływ na kwestie budżetowe, co utrudnia krajom członkowskim spełnianie wymagań budżetowych Unii Ekonomicznej i Monetarnej (EMU)”.¹⁵

Upowszechnienie stosowania leków generycznych w znacznej mierze przyczyni się do rozwiązania tego problemu: ich producenci zapewniają niedrogie produkty do leczenia właśnie tych chorób i schorzeń przewlekłych, które zazwyczaj dotyczą ludzi starszych.

Średnie wydatki na ochronę zdrowia w UE na jednego mieszkańca w różnych grupach wiekowych¹⁶



5. Jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leków generycznych

¹⁴ Ib. str.8-9

¹⁵ Ib.str.8-9

¹⁶ Ib. str.8-9

Zanim lek generyczny zostanie zarejestrowany przez instytucje dopuszczające leki do obrotu, musi spełnić te same, surowe wymogi co lek oryginalny.

Żaden lek, oryginalny ani generyczny, nie może zostać wprowadzony na rynek w UE bez uzyskania pozytywnej opinii jednej z europejskich agencji ds. leków, w Polsce Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Stanowi to dla pacjentów gwarancję jakości farmaceutyków, która odnosi się w takim samym stopniu **do leków generycznych co oryginalnych.**

Narodowe agencje ds. leków oraz Europejska Agencja ds. Leków w Londynie (EMA), dopuszczająca leki dla całego terytorium Wspólnoty w procedurze centralnej, są odpowiedzialne za zapewnienie zdrowia publicznego poprzez naukową ocenę jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leków.

Przed rejestracją, lek generyczny musi spełniać te same, surowe wymogi co lek oryginalny. W tym celu powinien¹⁷:

- zawierać te same substancje czynne co referencyjny produkt oryginalny,
- mieć taką samą moc, postać farmaceutyczną (np. tabletkę/kapsułkę, postać do iniekcji, płyn itp.) oraz drogę podania,
- wykazywać się równoważnością biologiczną w stosunku do produktu referencyjnego
- spełniać te same wymagania dotyczące mocy i jakości serii,
- być produkowany zgodnie z tymi samymi standardami dobrej praktyki wytwarzania, które obowiązują w przypadku wszystkich wyrobów farmaceutycznych.

¹⁷ Rozporządzenie 726/2004 i Dyrektywa 2001/83/WE

Dane niezbędne do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Leki generyczne dopuszczane są na podstawie danych uzyskanych z ich badania. Z wyjątkiem wyników badań przedklinicznych i klinicznych, są to takie same dane, jak te, które przedstawić muszą producenci leku oryginalnego w celu uzyskania zatwierdzenia swojego produktu.

<i>DANE WYMAGANE DO REJESTRACJI</i>	<i>Oryginalny</i>	<i>Generyczny</i>
Dane Administracyjne	■	■
Dotyczące właściciela pozwolenia na dopuszczenie do obrotu		
Charakterystyka Produktu Leczniczego	■	■
Ulotka zawierająca informacje dla pacjenta, wzory etykiet i opakowań		
Oceny ekspertów	■	■
Skład produktu leczniczego	■	■
Opis procesu wytwarzania	■	■
Wymagane przestrzeganie zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP)		
Kontrola materiałów wyjściowych	■	■
Kontrola gotowego wyrobu	■	■
Testy stabilności	■	■
Dla substancji aktywnej i gotowego produktu		
Profil uwalniania		■
Porównanie leku generycznego z referencyjnym produktem oryginalnym		
Dokumentacja przedkliniczna	■	
Dokumentacja kliniczna	■	
Wyniki badania równoważności biologicznej		■
(patrz opis na następnej stronie)		

6. Dobra Praktyka Wytwarzania gwarancją wysokiej jakości leków generycznych

Tak jak wszyscy producenci farmaceutyków, wytwórcy leków generycznych muszą ściśle przestrzegać zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP). Dzięki temu wszystkie leki są wytwarzane zawsze w taki sam sposób i kontrolowane pod kątem spełniania surowych standardów jakości, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa.

Zgodnie z regulacjami GMP¹⁸ laboratoria, wytwórcy, przetwórcy i producenci opakowań do leków generycznych mają obowiązek aktywnie działać w celu zapewnienia bezpieczeństwa i czystości swoich produktów. Te same zasady obowiązują zarówno wytwórców leków generycznych, jak i oryginalnych.

Zasady GMP gwarantują pacjentom dostęp do wyrobów leczniczych o powtarzalnej, wysokiej jakości. System zapewnienia jakości wytwarzania firmy produkującej leki obejmuje cały proces produkcji. W celu uzyskania świadectwa GMP, firma musi wykazać, że posiada odpowiednie pomieszczenia i wyposażenie oraz że wszystkie czynności, od zamawiania i odbioru surowców po produkcję, konfekcjonowanie, przechowywanie, dystrybucję i dostarczanie leków odbywają się według zatwierdzonych procedur.

Zasady GMP obowiązują w takich dziedzinach, jak prowadzenie dokumentacji, kwalifikacje personelu, higiena, czystość, kontrola sprawności sprzętu, zatwierdzanie procesów i obsługa reklamacji. Wymagają ponadto dokładnego dokumentowania każdego aspektu procesów opracowywania, testowania, produkcji i logistyki, zapewniając pełną identyfikowalność i, w razie potrzeby, możliwość wycofania produktu w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości.

Wytwórcy leków generycznych mają ponadto obowiązek stosowania w produkcji substancji czynnych i pomocniczych spełniających standardy jakości UE. W procesie wnioskowania o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymagane jest potwierdzenie zgodności wytwarzania substancji czynnych z zasadami GMP poprzez przedstawienie oświadczenia osoby wykwalifikowanej oraz poprzez udostępnienie kontrolerom danych, na podstawie których wydano oświadczenie. Zakłady produkcyjne wytwórców aktywnych substancji farmaceutycznych podlegają też kontroli ze strony inspektorów UE, niezależnie od miejsca ich lokalizacji na świecie.

Spełnienie standardów GMP wymaga od wytwórców leków oryginalnych i generycznych stworzenia skutecznych procedur. Przestrzeganie zasad GMP zapewniają regularnie prowadzone kontrole wewnętrzne i zewnętrzne oraz oficjalne inspekcje ze strony instytucji nadzoru farmaceutycznego, które nie dopuszczają do wprowadzenia na rynek leku generycznego nie spełniającego standardów dobrej praktyki wytwarzania.

¹⁸ Zasady i wytyczne dla GMP: dyrektywa 2003/94/WE

7. Biorównoważność gwarantem skuteczności leków generycznych

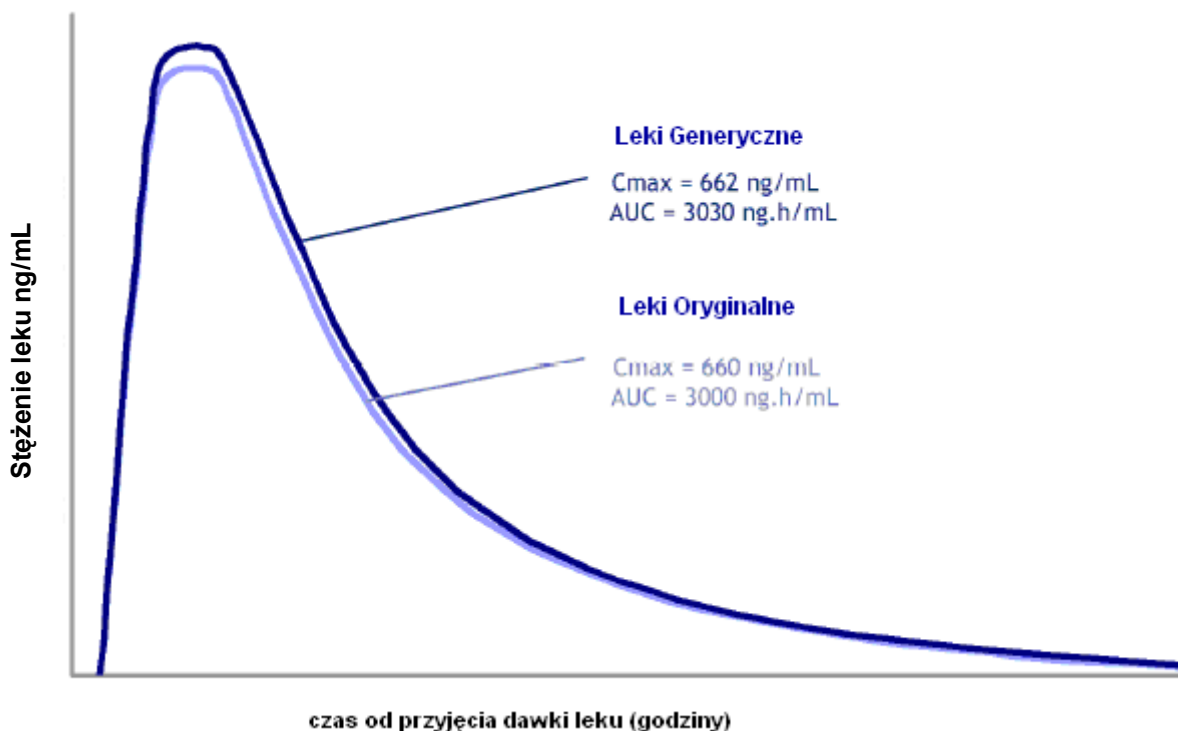
Producenci leków generycznych wykonują badania biorównoważności, których celem jest wykazanie, że lek generyczny jest równoważny oryginalnemu, referencyjnemu produktowi leczniczemu. Generyczne produkty lecznicze zawierają dokładnie poznane, bezpieczne i skuteczne substancje czynne, które są już dostępne na rynku, najczęściej od co najmniej 10 lat. W związku z tym producenci leków generycznych nie mają obowiązku powtarzania testów przedklinicznych i badań klinicznych z udziałem zwierząt i ludzi. Zamiast tego muszą przeprowadzić badania biorównoważności w celu wykazania, że badany lek generyczny wykazuje równoważność z oryginalnym produktem referencyjnym. Lek generyczny i referencyjny produkt leczniczy uznaje się za równoważne biologicznie (co oznacza, że mogą one być stosowane wymiennie) w przypadku, gdy badanie biorównoważności wykaże, że porównywane leki nie różnią się w istotny sposób pod względem tempa i stopnia wchłaniania w organizmie człowieka (patrz rycina poniżej).

Test polega na porównaniu tej samej dawki leków w tych samych warunkach. Bardzo dokładne kryteria badania biodostępności obejmują dziewięć elementów składowych.

Badania biorównoważności obejmują:

- Opracowanie dokładnego planu badania (protokół);
- Złożenie protokołu badania do komisji bioetycznej i jego zatwierdzenie;
- Odpowiednią liczbę ochotników, która pozwoli na wykazanie istotnych statystycznie różnic;
- Dokładne badania medyczne ochotników przed, w trakcie i po zakończeniu badania;
- Plan badania najczęściej tzw. skrzyżowanego (*ang.* cross-over), co oznacza, że wszyscy uczestnicy otrzymują zarówno produkt badany, jak i lek referencyjny, z przerwą na wyeliminowanie pierwszego produktu z organizmu (washout period) przed przejściem na drugi z nich;
- Randomizowanie pacjentów do grupy otrzymującej najpierw produkt referencyjny lub produkt badany;
- Zgodność z Dobrą Praktyką prowadzenia Badań Klinicznych (GCP) oraz Dobrą Praktyką Laboratoryjną (GLP);
- Standardowe warunki prowadzenia badania (np. skład i pory posiłków);
- Odpowiednie okresy eliminowania leku z organizmu pomiędzy kolejnymi próbami.

Rycina poniżej przedstawia typowe wyniki hipotetycznego badania biorównoważności. Krzywe średnich stężeń substancji czynnej we krwi w czasie pokazują, że nie ma istotnych różnic pomiędzy lekiem generycznym a referencyjnym produktem leczniczym po podaniu pojedynczej dawki doustnej.



Jak wynika z przedstawionej ryciny, w badaniu biorównoważności porównuje się maksymalne stężenie (C_{max}) i wielkość absorpcji (area under the concentration curve, AUC) produktu oryginalnego z jego odpowiednikiem generycznym. Metodą określającą biorównoważność opartą na parametrach farmakokinetycznych (wymienionych powyżej) jest oznaczenie 90% granic ufności dla stosunku średnich wartości po transformacji logarytmicznej. Badania przeprowadza się zgodnie z zaleceniami europejskimi dla badań biodostępności i biorównoważności (CPMP/EWP/QWP 1401/98) w których napisano, że 90% granice ufności dla stosunku C_{max} i AUC powinny się znaleźć w granicach 80 i 125%. W pewnych, uzasadnionych okolicznościach granice 80-125% mogą być rozszerzone lub zawężone. Zalecenia te i procedury nie stosują się wyłącznie do leków generycznych. Mają zastosowanie również wtedy, kiedy firmy produkujące leki oryginalne zamierzają wprowadzić nowe postacie farmaceutyczne dla swoich oryginalnych leków.

Czasami błędnie rozumie się 20% limity (80-125%) twierdząc, że średnie C_{max} i AUC leku odpowiednika i oryginalnego mogą różnić się o 20-25%. W rzeczywistości w agencjach rejestracyjnych obliczono – w oparciu o wiele badań biorównoważności – że stosując przytoczone tu zalecenia różnice pomiędzy lekiem odpowiednikiem i oryginalnym nie przekraczają 5%.

Przyjęta w badaniach biorównoważności dopuszczalna rozbieżność stężeń we krwi leku generycznego i oryginalnego nie oznacza, że leki te nie są takie same. Wynika ona po prostu ze zmienności odpowiedzi biologicznej każdego człowieka.

Lek generyczny jest wymienny z oryginalnym, pod warunkiem spełnienia kilku wymagań. Są to: taka sama substancja czynna, postać farmaceutyczna, droga podania, moc lub stężenie, produkcja w warunkach spełniających wymogi GMP i odpowiednie oznakowanie.

Początkowo lek generyczny rejestrowano na podstawie sprawdzenia jego skuteczności we wskazaniu zarejestrowanym dla leku oryginalnego. Jednakże wykazanie odpowiedniej skuteczności w jednostce chorobowej dalekie było od wykazania identyczności z oryginałem ze względu na olbrzymią zmienność w odpowiedzi klinicznej. Dlatego też postanowiono w porównaniu z lekiem oryginalnym posłużyć się surogatem końcowego punktu klinicznego, jakim jest stężenie leku (substancji czynnej) we krwi. Istotnie, efekt działania leku jest zależny od jego stężenia w okolicy receptora, a to z kolei zależy od stężenia leku we krwi. Kiedy ta sama substancja aktywna zostaje wchłonięta w tym samym stopniu i z tą samą szybkością – musi działać tak samo. Przyjęcie jako surogatu efektu klinicznego stężenia leku we krwi umożliwiło bardziej precyzyjne porównanie dwóch leków: generycznego i oryginalnego.

Jednakże poszczególni uczestnicy badania różnią się między sobą, stąd ten sam lek będzie się nieco inaczej wchłaniał u różnych osób (zmienność międzyosobnicza), a nawet u tej samej osoby przy każdorazowym podaniu (zmienność wewnątrzosobnicza). Właśnie ze względu na tę zmienność, nigdy nie można uzyskać tego samego wchłaniania u różnych osób, a nawet u tego samego osobnika.

Można jednak określić średni stopień wchłaniania i wyznaczyć matematycznie przedział ufności dla wariancji badanej zmiennej. Następnie, wyznaczyć zakres w którym musi zmieścić się średni stosunek wchłaniania badanego leku do oryginału i rozrzut wyników tego stosunku. Przyjęto, że jest to 20% (minus i plus) od wartości idealnego stosunku, 1. Nie znaczy to jednak, że lek odtwórczy może być o 20% gorszy lub lepszy od oryginalnego, ponieważ gdyby wykonać hipotetyczne porównanie leku oryginalnego z tym samym lekiem oryginalnym, to otrzyma się średni stosunek wchłaniania także nierówny jedności z granicami ufności sięgającymi poniżej i powyżej jedynki. Upraszczając, można powiedzieć, że ów 20% przedział jest granicą, w której musi się zmieścić średni stosunek wchłaniania z 90% przedziałem ufności. Nie jest to więc „dopuszczalna różnica” ale rozwiązanie, które uwzględnia zmienność biologiczną odpowiedzi różnych uczestników badania.

8. Nadzór nad bezpieczeństwem produktów leczniczych: ciągła dbałość o zdrowie pacjentów

Zgodnie z prawem wszystkie europejskie firmy farmaceutyczne mają obowiązek monitorowania stosowania i działania danego leku oraz wykrywania, oceniania, wyjaśniania i zapobiegania wszelkim działaniom niepożądanym lub innym problemom związanym z danym lekiem. Nauka ta oraz związane z nią działania noszą nazwę nadzoru nad bezpieczeństwem produktów leczniczych (*ang.* pharmacovigilance).

Z uwagi na fakt, że leki generyczne mogą być wprowadzone na rynek po upływie szeregu lat od udostępnienia leku oryginalnego pacjentom, działanie zawartych w nich substancji czynnych jest już zazwyczaj dobrze udokumentowane, podobnie jak charakterystyka ich bezpieczeństwa. W efekcie nieprzewidziane zdarzenia niepożądane występują bardzo rzadko.

Tym niemniej należy regularnie oceniać, czy proporcja zagrożeń i korzyści płynących ze stosowania danego leku pozostaje korzystna przez cały czas jego stosowania. W związku z tym monitorowanie stosowania i działania leków stanowi bardzo istotny element działalności firmy farmaceutycznej. W celu

utrzymania najwyższych standardów bezpieczeństwa, przyjęte niedawno zasady nadzoru nad bezpieczeństwem produktów leczniczych jednoznacznie określają role i zakres odpowiedzialności firm farmaceutycznych w tej dziedzinie¹⁹. Firmy mają obowiązek:

- wprowadzić odpowiedni system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych w celu wzięcia odpowiedzialności za swoje produkty;
- w razie potrzeby zapewnić podjęcie odpowiednich działań,
- przekazywać wszelkie informacje mające znaczenie dla bilansu korzyści i zagrożeń leku do odpowiednich instytucji nadzorujących rynek farmaceutyczny (w Polsce do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- zatrudniać tzw. osobę odpowiedzialną zajmującą się nadzorem nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.

Wytwórcy leków generycznych spełniają wszystkie powyższe wymagania, co stanowi gwarancję, że pacjenci otrzymują wyłącznie leki bezpieczne i skuteczne.

9. Ograniczenia w rejestracji leków generycznych

Lek generyczny może być wprowadzony na rynek dopiero po wygaśnięciu wszystkich patentów i dodatkowych świadectw ochronnych (Supplementary Protection Certificates – SPC) chroniących oryginalny produkt leczniczy.

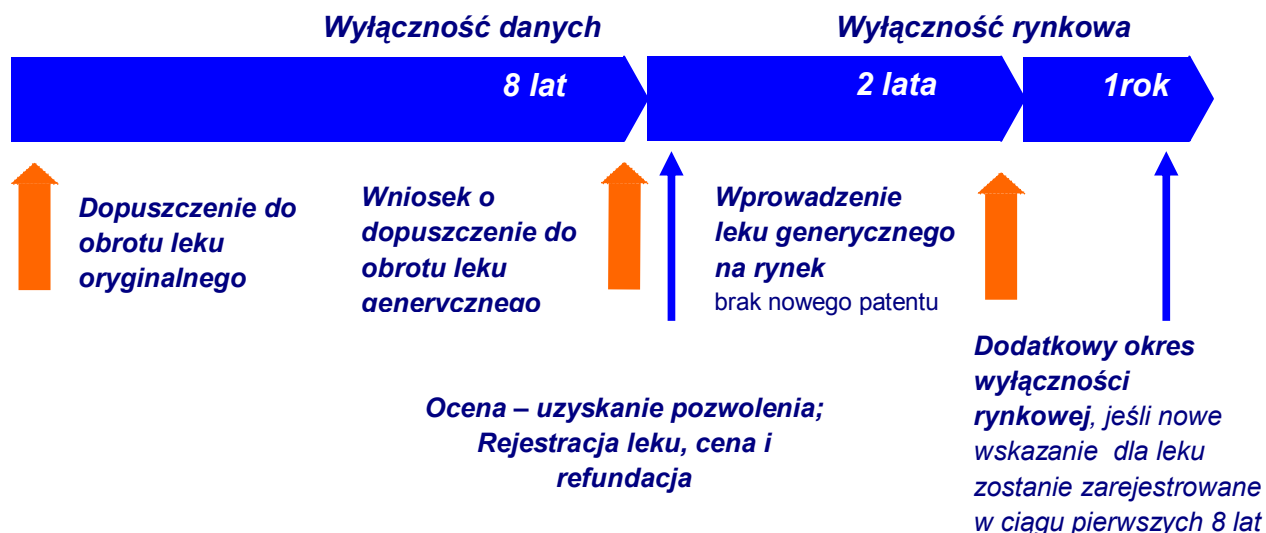
Patenty mogą chronić produkt, proces wytwarzania oraz wskazania do stosowania. Rejestracja patentu zapewnia jego właścicielowi prawo do uniemożliwienia innym podmiotom produkcji, wykorzystywania, sprzedaży oraz importu wynalazku przez okres 20 lat. Typowy produkt leczniczy jest najczęściej chroniony 20-40 różnymi patentami dotyczącymi jego rozmaitych aspektów i właściwości.

Dodatkowe świadectwa ochronne (SPC) wyznaczają okres, w którym wytwórcy leków generycznych składając wniosek o rejestrację nie mogą powoływać się na badania kliniczne przeprowadzone przez wytwórcę referencyjnego leku oryginalnego. W efekcie SPC zapewniają do 5 lat dodatkowej ochrony patentowej produktu leczniczego.

Dodatkowo Dyrektywa 2004/27/EC wprowadziła kolejny sposób ochrony produktu oryginalnego przed konkurencją, tzw. wyłączność danych rejestracyjnych, czyli okres, w którym wytwórca wnioskujący o rejestrację leku generycznego nie może powołać się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych

¹⁹ *The Rules Governing medicinal Products In the European Union*, vol.9a Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, dostępne na stronie internetowej:
ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/

przez wytwórcę leku oryginalnego. W efekcie, leki generyczne mogą być wprowadzane do obrotu dopiero po wygaśnięciu okresu obowiązywania wyłączności danych.



Wpływ wyłączności danych rejestracyjnych na wprowadzanie nowych leków generycznych na rynek.

Zasada „8+2+1”, wprowadzona w/w dyrektywie dotyczy wszystkich nowych produktów leczniczych, o których rejestrację wnioskowano po 31 października 2005 r. W takich przypadkach firmy produkujące leki generyczne mogą ubiegać się o dopuszczenie do obrotu w oparciu o równoważność biologiczną dopiero po upływie 8-letniego obowiązywania okresu wyłączności danych rejestracyjnych, a sprzedaż swoich wyrobów mogą rozpocząć po upływie kolejnych dwóch lub trzech lat - w sytuacji, gdy wytwórca leku oryginalnego opatentuje nowe wskazania medyczne (o istotnym znaczeniu klinicznym) w ciągu pierwszych ośmiu lat od wprowadzenia produktu na rynek. Oznacza to, że rzeczywisty okres ochrony obrotu rynkowego wynosi 10 lub 11 lat.

Powyższy zapis ma charakter prospektywny, a zatem nowe przepisy w zakresie wyłączności danych rejestracyjnych nie będą miały wpływu na składanie wniosków dotyczących leków generycznych do października 2013 r. Produkty oryginalne, w stosunku do których złożono wniosek przed przyjęciem Dyrektywy (31 października 2005 r.) nadal podlegają poprzednim okresom ochronnym, czyli:

- **10 lat** w przypadku pozwoleń krajowych przyznanych w Belgii, Niemczech, Francji, Włoszech, Holandii, Szwecji, Zjednoczonym Królestwie Luksemburgu;
- **6 lat** w przypadku pozwoleń krajowych przyznanych w: Austrii, Danii, Finlandii, Irlandii, Portugalii, Hiszpanii, Grecji, Polsce, Czechach, Węgrzech, Litwie, Łotwie, Słowenii, Słowacji, Malcie, Estonii, Cyprze, a także w Norwegii, Liechtensteinie i Islandii
- **10 lat** w przypadku wszystkich produktów leczniczych dopuszczonych z zastosowaniem procedury centralnej.

Uwaga: Polska zgłosiła do Komisji Europejskiej wniosek o wprowadzenie 15-letniego okresu przejściowego na obowiązywanie 10-letniego okresu wyłączności danych na jej terytorium;

Wprowadzone do prawa wspólnotowego wszystkie powyższe metody ochrony sprawiają, że UE posiada najszerszą ochronę własności intelektualnej dotyczącej farmaceutyków.

Własności leków podlegające ochronie patentowej

lata 80. XX w.

- Podstawowe zastosowania
- Procesy i półprodukty
- Formy hurtowe
- Proste postaci leków
- Skład

lata 90. XX w.

- Podstawowe zastosowania
- Procesy i półprodukty
- Formy hurtowe
- Proste postaci leków
- Skład
- Dodatkowe zastosowania
- Metody leczenia
- Mechanizm działania
- Opakowanie
- Profile uwalniania
- Schemat dawkowania
- Zakresy dawek
- Droga podania leku
- Kombinacje z innymi lekami
- Metody badań przesiewowych
- Metody chemiczne
- Cel biologiczny
- Dziedzina zastosowania

10. Innowacyjność w przemyśle farmaceutycznym

Innowacyjność w branży farmaceutycznej ma kluczowe znaczenie zarówno dla poprawy jakości usług medycznych oferowanych obywatelom UE, jak i dla rozwoju europejskiego przemysłu farmaceutycznego. Innowacyjne rozwiązania mogą przybierać formę drobnych, stopniowych udoskonaleń już istniejących farmaceutyków, jak również przełomowych odkryć naukowych prowadzących do powstania nowych leków, wprowadzających postęp w terapii.

Można wyróżnić trzy rodzaje innowacji:

Trzy rodzaje

Innowacji w branży farmaceutycznej

- **Innowacje udoskonalające:** nowe dawki i postacie farmaceutyczne.
- **Innowacje stopniowe, modelowanie znanych związków chemicznych:** zastosowanie różnych molekuł z tej samej grupy związków chemicznych, co może prowadzić do uzyskania produktów posiadających różne wskazania, skutki uboczne i metabolizm.
- **Innowacje przełomowe:** zupełnie nowy sposób podejścia do leczenia danej choroby lub nowy związek chemiczny o lepszych właściwościach leczniczych.

EGA w pełni popiera innowacje w przemyśle farmaceutycznym i rozumie potrzebę zarówno postępów stopniowych, jak i przełomowych. Nasz niepokój budzi jednak fakt, że niektóre modyfikacje produktów, które opisywane są jako innowacje w rzeczywistości nie przynoszą dodatkowych korzyści pacjentom. Takie modyfikacje mają jedynie wydłużyć cykl życia leku oryginalnego i powstrzymać konkurencję ze strony generycznych odpowiedników bez zwiększania skuteczności istniejących metod leczenia.

Aby innowacje miały prawdziwą wartość, muszą przynosić pacjentom dodatkowe korzyści terapeutyczne w porównaniu z alternatywnymi metodami leczenia. Innymi słowy, muszą wykazywać większą „skuteczność względną”.

Ponieważ liczba nowych leków wprowadzanych obecnie na rynek jest duża, powinno być jasne, że należy refundować tylko te spośród nich, które przynoszą realną terapeutyczną wartość dodaną pacjentom – i których koszty stosowania są rzeczywiście niższe w porównaniu z powszechnie przyjętymi farmakoterapiami.

Aby promować innowacyjność europejskiego przemysłu farmaceutycznego, UE powinna skoncentrować się na:

- Stworzeniu unijnego odpowiednika amerykańskich National Institutes of Health (Narodowych Instytutów Zdrowia), aby wspierać ogólnoeuropejskie badania farmaceutyczne;
- Ustanowieniu lepszych relacji między nauką a biznesem;
- Wprowadzeniu systemów refundacji leków, które nagradzałyby wartość dodaną innowacji;
- Poprawie jakości patentów poprzez zapewnienie odpowiedniego egzekwowania kryteriów, zwłaszcza na etapie opracowywania innowacji;
- Ułatwianiu szybszego wprowadzania na rynek nowych, zarejestrowanych leków zarówno oryginalnych, jak i generycznych;
- Promowanie silniejszej konkurencji ze strony leków generycznych na rynku europejskim.

Jeśli UE ma poprawić swoją pozycję konkurencyjną w stosunku do Stanów Zjednoczonych — światowego lidera w innowacyjności branży farmaceutycznej — musi podjąć takie środki, które będą sprzyjały zarówno konkurencyjności, jak i innowacyjności, porzucając dotychczasową strategię polegającą na wprowadzeniu nowych lub wydłużaniu istniejących okresów ochrony leków oryginalnych.

Najczęściej zadawane pytania na temat leków generycznych

Co to jest lek generyczny?

Lek generyczny zawiera tę samą substancję czynną co lek oryginalny. Z uwagi na terapeutyczną ekwiwalentność może być stosowany wymiennie z lekiem oryginalnym. Leki generyczne wprowadzane są na rynek w po wygaśnięciu patentu na lek oryginalny.

W UE nazwa leku generycznego jest nazwą produkującej go firmy w połączeniu z jego niezastrzeżoną nazwą międzynarodową (International Nonproprietary Name - INN) lub wymyśloną nazwą własną. Leki generyczne są coraz powszechniej ordynowane przez lekarzy rodzinnych, specjalistów oraz szpitale jako równie skuteczna alternatywa dla droższych leków oryginalnych.

Czy są jakieś różnice pomiędzy lekiem generycznym a oryginalnym?

Leki generyczne zawierają te same substancje czynne co leki oryginalne i są tak samo skuteczne. Leki generyczne mogą zawierać inne substancje pomocnicze (takie jak barwniki, skrobie, cukry itp.) i mogą różnić się wielkością, kolorem i kształtem, jednak różnice te nie mają znaczenia dla ich właściwości leczniczych. W niektórych przypadkach substancje czynne leku generycznego mogą być innymi solami lub estrami niż występujące w leku oryginalnym. Tak samo jednak jak to się dzieje w przypadku leków oryginalnych, modyfikacje substancji pomocniczych, soli lub estrów nie mogą mieć wpływu na równowagę terapeutyczną poszczególnych produktów.

Kto sprawdza jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leków generycznych?

W UE wszystkie leki, zarówno oryginalne, jak i generyczne, przed rozpoczęciem produkcji i dystrybucji muszą uzyskać odpowiednie pozwolenie. Agencje Leków w każdym z krajów UE lub Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) w Londynie przeprowadza proces rejestracji oceniając jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leku. Uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku generycznego zależy od tego, czy jest on biorównoważny z lekiem oryginalnym, tzn. czy wpływa w taki sam sposób na organizm pacjenta.

Czy leki generyczne są równie dobrej jakości co leki oryginalne?

Tak. Leki generyczne muszą spełniać te same standardy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności co leki oryginalne. Są produkowane w dokładnie nadzorowanych fabrykach, zgodnie z tzw. „Dobrą Praktyką Wytwarzania”. Podobnie jak leki oryginalne, leki generyczne dopuszczone do obrotu muszą być monitorowane przez ich wytwórcę pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Czy leki generyczne są rzeczywiście tańsze?

Tak i dzięki temu obniżają znacznie koszty farmakoterapii. Leki generyczne kosztują od 20 do 90% mniej niż ich markowe odpowiedniki. Co więcej, konkurencja ze strony wytwórców generycznych zmusza wytwórców leków oryginalnych do obniżenia cen po wygaśnięciu patentu - a czasem nawet wcześniej.

Jakie korzyści odnoszą ze stosowania leków generycznych pacjenci i systemy opieki zdrowotnej?

Kiedy stosujemy leki generyczne, pacjenci ponoszą niższe wydatki na leki, a narodowy system opieki zdrowotnej oszczędza znaczne sumy - wiele miliardów euro. Te pieniądze mogą być następnie wydane na pokrycie kosztów innych, droższych terapii i usług medycznych potrzebnych pacjentom, w tym także na finansowanie badań nad nowymi metodami terapii i lekami. Konkurencja ze strony leków generycznych stanowi także istotny bodziec zmuszający wytwórców leków oryginalnych do skoncentrowania się na badaniach w celu opracowania nowych opatentowanych leków.

Kiedy pacjenci w UE uzyskują dostęp do leków generycznych?

Leki generyczne są dostępne w UE dopiero po wygaśnięciu odpowiednich patentów chroniących lek oryginalny.

Ile lat trwa ochrona patentowa oryginalnego wyrobu farmaceutycznego?

Podobnie jak w innych branżach przemysłu typowy patent obowiązuje przez 20 lat. Jednak tylko w przypadku leków i środków ochrony roślin może on zostać przedłużony nawet o kolejne 5 lat poprzez uzyskanie dodatkowych świadectw ochronnych (SPC).

Czy produkt leczniczy może być chroniony więcej niż jednym patentem?

Tak. Produkty lecznicze są chronione wieloma patentami; w niektórych przypadkach jest to 30 do 40 patentów, a nawet więcej. Ponadto patent na nowe zastosowanie („wskazanie”), recepturę, sól lub ester może zablokować rejestrację lub sprzedaż leku generycznego nawet po wygaśnięciu podstawowego patentu. Strategia ta znana jest pod angielską nazwą „evergreening” („odświeżanie”) i ma na celu powstrzymanie konkurencji ze strony leków

generycznych poprzez przedłużenie wyłączności rynkowej za pomocą patentów uzyskiwanych w oparciu o niewielkie zmiany oryginalnego wyrobu.

Jak długo trwa proces rejestracji leku generycznego w UE?

Rejestracja leku generycznego zajmuje zwykle od 1 do 2 lat, czasem jednak trwa dłużej. Ponadto dostępność leków generycznych (a także oryginalnych) w wielu krajach UE dodatkowo opóźnia oczekiwanie na ustalenie ceny i decyzję o refundacji. Wiele czasu i środków producentów leków generycznych pochłania też opracowanie produktów, które nie są, jak to się czasem sugeruje, zwykłymi „kopiami” leków oryginalnych. Od podjęcia prac nad opracowaniem dokumentacji rejestracyjnej do wprowadzenia na rynek leku generycznego mija wiele lat.

Na czym polega „wyłączność danych”?

Wyłączność danych rejestracyjnych stanowi osobny element ochrony patentowej leków oryginalnych. Wyłączność danych wyznacza okres, w którym wytwórca wnioskujący o rejestrację leku generycznego nie może powołać się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych przez wytwórcę leku oryginalnego. W efekcie leki generyczne mogą być wprowadzone do obrotu dopiero po wygaśnięciu okresu wyłączności danych rejestracyjnych. Wyłączność danych rejestracyjnych wprowadzono w 1987 r. w celu zrekompensowania niedostatecznej ochrony patentowej zapisanej w ówczesnym prawodawstwie niektórych krajów. Zasada ta została utrzymana w prawie farmaceutycznym UE przyjętym w 2005 r. pomimo wprowadzenia silnych patentów produktowych we wszystkich krajach członkowskich.

Czy firmy produkujące leki generyczne mają dostęp do danych dotyczących leków oryginalnych?

Nie. We wnioskach o rejestrację leków generycznych nie wykorzystuje się żadnych danych z dossier rejestracyjnego wytwórcy leku oryginalnego. Przeciwnie - dane produktu oryginalnego nie są nigdy ujawniane osobom trzecim i w związku z tym nie mogą zostać

wykorzystane przez badaczy opracowujących lek generyczny. Wytwórcy leków generycznych prowadzą własne prace badawczo-rozwojowe nad recepturą leku generycznego, który następnie musi zostać zatwierdzony według tych samych procedur UE co lek oryginalny. Z uwagi na to, że generyczne produkty lecznicze zawierają te same znane, bezpieczne i skuteczne substancje, nie powtarza się testów przedklinicznych i klinicznych przeprowadzonych przez producenta leku oryginalnego, tym bardziej, że ich powtórzenie byłoby nieetyczne i niezgodne z międzynarodową konwencją. Bezpieczeństwo i skuteczność produktu generycznego dokumentowane są w dossier leku oryginalnego, do którego dostęp mają jedynie agencje leków.