

Bioequivalence of medicinal products

Biorównoważność produktów leczniczych

Grzegorz Cessak¹, Ewa Bałkowiec-Iskra^{1,2}

ABSTRACT

Aim. The aim of the present study was to summarise data regarding registration of generic medicinal products.

Data analysis. Introduction of equivalents of reference medicinal products (also described as generic drugs) into medicine has allowed patients to have broad access to newest pharmacotherapy methods and significantly lowered treatment cost. Equivalents of reference medicinal products obtain marketing authorisations after their bioequivalence to relevant reference products (also described as “innovative products”) is proven in bioequivalence studies. Requirements for these studies are precisely set by competent regulatory agencies.

Conclusions. Even though all generic medicinal products currently on the market fulfil the requirements for quality and biological equivalence, some patients may experience transient symptoms of therapeutic equivalence disturbances. As this phenomenon is unpredictable, assessment of patient clinical status is required during first weeks after the switch from reference drug to generic. Dose adjustment may be necessary. However, sometimes deterioration of symptoms may also result from natural progression of the disease.



Received 23.12.2017
Accepted 14.02.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- 2 Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

KEYWORDS

- bioequivalence
- psychotropic medicinal products
- reference medicinal products
- generic medicinal products

SŁOWA KLUCZOWE

- biorównoważność
- psychotropowe produkty lecznicze
- referencyjne produkty lecznicze
- generyczne produkty lecznicze

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Ewa Bałkowiec-Iskra
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1b, 02-091 Warszawa, Poland
email: ebalkowiec@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest podsumowanie najważniejszych danych dotyczących rejestracji generycznych produktów leczniczych.

Przebieg danych. Wprowadzenie do lecznictwa odpowiedników referencyjnych produktów leczniczych (określanych też jako produkty generyczne) umożliwiło pacjentom szeroki dostęp do nowoczesnych metod farmakoterapii oraz spowodowało znaczne obniżenie kosztów leczenia. Odpowiedniki referencyjnych produktów leczniczych uzyskują pozwolenie na dopuszczenie do

obrotu po wykazaniu w badaniach biorównoważności ich podobieństwa do produktów referencyjnych (określanych też jako innowacyjne). Wymogi dotyczące prowadzenia badań są ściśle określone przez narodowe organy kompetentne.

Wnioski. Pomimo iż wszystkie dostępne na rynku generyczne produkty lecznicze spełniają wymogi dotyczące zarówno jakości, jak i biorównoważności, w indywidualnych przypadkach może dojść do przejściowego zakłócenia równoważności terapeutycznej. Zjawisko to pozostaje

niemożliwe do przewidzenia, a jego mechanizmy pozostają nieznane. Dlatego wskazane jest monitorowanie stanu klinicznego pacjentów w czasie kilku pierwszych tygodni od przeprowadzenia zamiany z leku referencyjnego na generyczny. Konieczne może być dostosowanie dawki leku generycznego. Należy także pamiętać, że zmiany stanu klinicznego pacjenta mogą być spowodowane nasileniem objawów w ramach naturalnego przebiegu choroby i nie pozostawać w związku z włączeniem leku generycznego.

History of Registration of Generic Drugs

History of Registration of Generic Medicinal Products in the United States of America

The first document on the use of generic drugs was drawn up in 1974 by the U.S. Congress Office of Technology Assessment (Wheaton *et al.* 1986). The study, entitled “Report on Bioequivalence,” contained recommendations for the FDA to draw up an official list of drugs that could be used interchangeably. The first proposals concerning the evaluation of bioavailability and bioequivalence of drugs were presented by the FDA in 1975; and already a year later, the FDA published the so-called Blue Book with a list of companies with marketing authorisations for products potentially or actually not bioequivalent to reference drugs. The principles for evaluating bioavailability studies were developed by the FDA in 1977. It was also decided that a document should be drawn up to be applied throughout the United States and efforts were made to compile a list of drugs that can be used interchangeably. In 1979, the so-called Orange Book, which contains information on the therapeutic equivalence of drugs, was prepared for the first time. It has been published to this day. The Price Competition and Patent Term Restoration Act, passed in 1984, allowed the results of bioequivalence studies to be taken as a basis for the registration of generic medicinal products (Cessak 2016).

History of registration of medicinal products in the European Union

The current guidelines on how to conduct bioequivalence studies were adopted by the Committee for Human Medicinal Products (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) in 2010. The first publication describing the requirements for bioequivalence studies was released in 1992 as part of “The Rules Governing Medicinal Products in the European Communities.” Separate document entitled “Note for Guidance on the Investigation and Bioavailability and Bioequivalence” was updated

in May 2007 by the EMA Pharmacokinetics Subgroup (Cessak 2016, EMA 2001).

Definition of the equivalent of a reference medicinal product

The equivalent of a reference medicinal product is a product which “has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence to the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies” (Pharmaceutical Law 2001). It must meet the following conditions:

- a) contain the same active substance in the same dosage, pharmaceutical form and route of administration as the reference product;
- b) have the same indications for use as the reference product;
- c) be bioequivalent to the reference product;
- d) meet the same quality requirements as the reference product;
- e) be manufactured according to Good Manufacturing Practice (GMP) standards (Cessak 2016).

Bioequivalence study

In order to confirm that the above conditions for the equivalents of reference medicinal products are met, it is necessary to demonstrate the similarity of the generic and reference products as regards pharmaceutical equivalence and bioequivalence (Cessak *et al.* 2016).

Pharmaceutical equivalence is determined by the identity of the composition (dose, active form) and pharmaceutical form.

Bioequivalence means that there are no significant differences in the rate and degree of absorption of the active substance of the reference drug and its equivalent.

Bioequivalence studies must be carried out in accordance with the principles of Good Clinical Practice (Ford and Hoen 2002) and Good Laboratory Practice in

accredited centres (Ulz 2013). The conduct of the bioequivalence studies is subject to supervision and can be controlled during inspections carried out by the national control centres, such as the Inspection of Good Manufacturing Practice of the Chief Pharmaceutical Inspector, Inspection of Good Laboratory Practice of Bureau for Chemical Substances and Preparations, Inspection of Medicinal Products Clinical Trials of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products, and international agencies (EMA or FDA). The course of studies conducted in the European Union countries was defined by the European Medicines Agency (EMA) in document CPMP/EWP/QWP/1401/98 (Bałkowiec-Iskra *et al.* 2015).

The purpose of the bioequivalence studies is to determine the range of differences between the selected pharmacokinetic parameters of the reference and generic drug, which represent the absorption of the active substance. Long-standing studies and literature have shown that drugs containing the same active substance in equal doses, without significant differences in absorption, will have similar clinical effects. The extent of similarity between the parameters describing the absorption of the reference drug and its equivalent, and the bioequivalence study methodology required to ensure therapeutic equivalence, understood as the identity of the clinical effect, has been precisely defined (Cessak 2013). According to the legal requirements of the EMA, the bioequivalence study is to be carried out with a minimum of 12 healthy volunteers (if greater variability in pharmacokinetic parameters is expected, the number of study participants should be higher). The criteria for inclusion in the study are specified in detail, including age (above 18 years of age) and body mass index (BMI; 18.5–30). Volunteers must be assessed for eligibility before being included in the study. The scope of this assessment must take account of the specific characteristics of the test product. Both women and men may be volunteers, but the guidelines recommend that particular care be taken in the inclusion of women of childbearing potential due to the risk of teratogenic effects. It is preferable that studies be carried out with non-smokers without history of alcohol dependence. Volunteers' phenotype or genotype testing may be advisable for safety reasons or due to expected differences in drug metabolism, which may lead to changes in pharmacokinetic values (Cessak 2016, Garcia-Arieta 2016).

Study methodology

It is recommended to conduct the study under standardised conditions (the same diet, amount of fluid consumed, extent of physical activity) in order to reduce the risk of individual differences. On the day of the start of the study, at the time of taking the test product,

volunteers should be fasted (the meal should be eaten 8 hours earlier) unless the aim of the study is to evaluate the effect of the food on the pharmacokinetics of the product. Since the stomach motility may be altered by excessive amounts of fluid, it is recommended that both the reference product and its equivalent are administered with a fixed quantity of liquids (not less than 150 ml). During the study, volunteers may consume water without restrictions, except one hour before and one hour after the administration of medication. Volunteers must not eat for at least 4 hours after taking the drug. Meals must also be standardised in terms of composition and time of consumption. In the case of products that are to be taken with meals, it is recommended that the time ratio of eating and taking the drug is as specified in the SPC of the reference product. In the absence of this data in the SPC, it is recommended that the meal be consumed within 30 minutes, just before taking the drug. Due to the effects of gastrointestinal motility and local blood flow on the bioavailability of the drug, the posture and physical activity of volunteers during the study should also be standardised. Volunteers should avoid foods and drinks that can affect the cardiovascular system, liver and kidney functions (e.g. alcohol, juice, including grapefruit juice, etc.). They should not take any drugs (except contraceptives) during the study or in a certain period of time before it is started. When it is necessary to take a drug (e.g. to treat symptoms of adverse reactions that occur after taking the test drug), this must be recorded in the study documentation and any impact on the results of the study must be evaluated (Cessak 2016, Cessak *et al.* 2015).

Bio-equivalence study after a single dose

The most commonly used single-dose scheme, which compares two drugs, uses a crossover design in which each participant receives a reference product and its equivalent once in alternating sequence, with the administration of the second drug preceded by a wash out period (to ensure that the first drug is eliminated from the body) of 5 half-lives.

Bio-equivalence study after repeated doses

Such studies are conducted in the case of preparations with modified release of the active substance. Most often they also have a crossover design. Subsequent doses of the drug are administered in accordance with the scheme recommended for the therapeutic use of the reference product until a steady state is reached, in which case serum concentration is determined to evaluate pharmacokinetic parameters. The sampling scheme for volunteers is precisely defined, depending on the test product.

Pharmacokinetic parameters to be evaluated

The following pharmacokinetic parameters are determined by measuring the concentration of the active substance (or its metabolite) in biological fluids (usually serum): the area under the curve of dependence of changes in the concentration of the active substance on time (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$), which reflects the degree of absorption of the drug, and the maximum plasma concentration (C_{max}), which determines the rate of absorption. In some cases, the time taken to reach the maximum plasma concentration (T_{max}) is also determined. Two drugs are deemed equivalent when the ratio of the logarithmically transformed AUC and C_{max} parameter values of the equivalent and the reference drug is within the range of 80–125% at a 90% confidence interval.

Other requirements apply to drugs with a narrow therapeutic index. Drugs are classified as drugs with a narrow therapeutic index (e.g. digoxin, levothyroxine, warfarin, phenytoin and theophylline) if the ratio of the so-called lethal dose LD50 to the mean effective dose ED50 is lower than two, the minimum toxic concentration is less than twice lower than the minimum effective serum concentration and special medical surveillance is necessary for the effective and safe use of the drug. Acceptability criteria for bioequivalence of generic drugs with a narrow therapeutic index differ between individual registration agencies. The EMA requires AUC values to be in the range of 90–111.11%, and C_{max} values to be in the range of 90–111.11% or 80–125% on a case-by-case basis. The Canadian agency – Health Canada – recognises as bioequivalent drugs that have AUC values in the range of 90–112% and C_{max} in the range of 80–125%. For products characterised by significant intra-subject variability in pharmacokinetic parameters (the so-called Highly Variable Drug Products [HVDPs]) reaching 30%, the acceptable range of C_{max} is 69.84–143.19%. AUC values must be in the range of 80–125% and intra-subject variability in the case of C_{max} must not translate into clinical effect. Moreover, in the case of HVDPs, a bioequivalence study must be conducted at least twice (Cessak 2016, EMA 2010).

The choice of the dose of the test drug

The choice of the dose of the test drug depends on the linearity in the kinetics of the active substance. In the case of non-linear kinetics drugs, there may be differences between individual doses of the drug, which make it difficult to evaluate their bioequivalence to the reference product. For drugs with linear kinetics, it is recommended that the highest dose is used in the study. Lower doses are recommended where higher doses cannot be given to volunteers for safety reasons (Cessak 2016).

Bioequivalence studies for several doses of the same drug may be waived if the following criteria are met:

1. All products are manufactured by the same manufacturing process.
2. The qualitative composition of all doses of the drug is the same.
3. The composition of all doses of the drug is quantitatively proportional.
4. The requirements for *in vitro* dissolution are met, confirming the adequacy of waiving additional *in vivo* testing.

If the above conditions are met, the results of the investigation on one dose of the medicinal product may be extrapolated to the other doses (Cessak 2016, Szni-towska 2011).

Bio-equivalence studies with participation of patients

In the case of high toxicity drugs (e.g. cytotoxic drugs, immunosuppressive drugs, substances that affect fertility, potent psychotropic drugs), bioequivalence studies with participation of patients are recommended. However, the FDA and EMA guidelines underline that the study must not affect the course of their treatment (FDA 2013).

Therapeutic equivalence of medicinal products

Each year, the FDA publishes “Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations”, known as the “Orange Book”. Medicinal products are classified there according to their category of therapeutic equivalence to the reference drug. It was first published in January 1979. It defines and differentiates between pharmaceutical equivalents – products that contain the same active substance, dose (or concentration), form and route of administration; pharmaceutical alternatives – products containing the same active substance, but different salts, esters or complexes of the active substance or other forms of drugs or dosage; and therapeutic equivalents – products (1) approved by FDA as safe and effective; (2) pharmaceutically equivalent to the reference products; (3) biologically equivalent to the reference products; (4) having compatible labelling; and (5) manufactured in accordance with the GMP principles (Cessak 2016).

The Orange Book classifies medicinal products into two categories – A and B. The products included in category A are those that are therapeutically equivalent to pharmaceutically equivalent products. This category includes products for which no bioequivalence concerns have been identified so far, but it is suspected that they may occur. They have the following codes:

- AA – products in standard pharmaceutical forms,
- AN – solutions and powders for aerosolisation,
- AO – injectable oil solutions,
- AP – injectable aqueous solutions,
- AT – topical products,
- AB – products meeting the bioequivalence requirements for which an actual or potential bioequivalence

problem has been identified, but which have been resolved and rejected on the basis of *in vivo* and *in vitro* studies.

Letter B is used to designate products whose bioequivalence has not been demonstrated in studies. They have the following codes:

BC – modified-release dosage forms (capsules, injectables and tablets),

BD – active substances with documented lack of bioequivalence or without bioequivalence studies,

BE – delayed-release forms (enteric – coated),

BN – products in aerosol-nebuliser drug delivery systems,

BP – active substances with potential bioequivalence problems,

BR – suppositories or enemas that deliver drugs for systemic absorption,

BS – products that cannot be evaluated for bioequivalence, because they do not meet the standard requirements,

BT – topical products (dermatologic, ophthalmic, otic, rectal, and vaginal products) whose bioequivalence cannot be evaluated due to the lack of transfer of the active substance to the peripheral blood,

BX – products for which the data are insufficient to determine therapeutic equivalence.

It is worth emphasising that the Orange Book provides information not only on the therapeutic equivalence of generic drugs to reference drugs, but also on generic drugs in relation to each other. In some cases, substitution of generic products is not recommended because they are not therapeutically equivalent to each other, although each of them is bioequivalent to reference products (Cessak 2016).

Role of the equivalents of reference medicinal products

Poland is one of the leading European countries as far as drug consumption in terms of volume is concerned, and the domestic pharmaceutical market is characterised by a significant share of generic drugs (Cessak 2016).

The share of generic drugs in Poland is one of the largest in Europe. In 2010, it was 66% – calculated for the entire pharmacy market (prescription drugs and over-the-counter drugs) (PWC 2011). In most cases, the entry of a drug containing the same active substance on the market makes it necessary to lower the price of the reference drug. It is also natural to reduce the sales of this drug to the benefit of the generic. The difference between the price of the reference drug during the patent protection period and the price when protection ceased is shown to be proportional to the number of generic drugs placed on the market (Lexchin 2004). It was found that the change in the average price of daily treatment in the

12-month and 24-month period following the placing of generic drugs on the market depends on the type of drug. Thus, for the group of anti-emetic drugs, the percentage price reduction was 57% and 75% (after 12 and 24 months, respectively), for bisphosphonates 32.7% and 84.1%, for the group of hypolipidemic agents 15.3% and 26.2%, for α and β adrenergic receptor antagonists 75.5% and 80.1%, and for antidepressants 35.8% and 33.8% respectively (Berndt and Aitken, 2010). According to IMS Health estimations, the number of generic drugs prescribed and dispensed in pharmacies is growing steadily – in 2009, it accounted for 65.9% of the total number of drugs used, in 2010 – 69.9%, in 2011 – 72.8%, in 2012 – 77.8%, in 2013 – 80.4%, and in 2014 – 82.1%. The percentage cost share of generic drugs in the market was 10% in 2009, 12.7% in 2010, 13.9% in 2011, 16.6% in 2012, 17.4% in 2013, and 17.5% in 2014 (Cessak 2016). On the other hand, in August 2015, the world became aware of a dramatic 5,000% increase in the price (from USD 14 to USD 750 per tablet) of pyrimethamine, a drug used for 63 years to treat parasitic infections, including toxoplasmosis, after obtaining an exclusive marketing authorisation by Turing. Similarly, there was a dramatic increase in prices of doxycycline (from USD 0.06 to USD 3.36 per tablet), albendazole (from USD 5.92 to USD 119.58 per daily dose), clomipramine (from USD 0.22 to USD 8.32 per tablet), and digoxin (from USD 0.11 to USD 1.10 per tablet) (Cessak 2016, Luo *et al.* 2015, Wiske 2015).

A UK study summarising expenditure by generic and reference products shows that reimbursement expenditure for drugs has more than quadrupled since the mid-1970s (from USD 1.9 billion between 1976 and 1977 to USD 8.1 billion between 2014 and 2015), while the number of packages sold has increased from 285 million in 1976 to over one billion between 2014 and 2015. In 1976, eight out of ten of the drugs prescribed were reference products, and in recent years, the proportions have been completely reversed – now, more than 80% of the drugs prescribed are generic products. It has been estimated that if the current percentage of generic drugs prescribed had remained at 1976 levels, the costs of reimbursing drugs in the UK would have been almost twice as high between 2014 and 2015, i.e. at the level of GBP 16 billion (Appleby 2015).

One of the main reasons why the price of a reference drug is much higher than its equivalent are different registration requirements for both products. The registration of a new active substance for human use requires Phase I clinical trials (with healthy volunteers – investigation of the effects of the active substance on the body, determining the pharmacokinetics of the drug and the recommended dose), Phase II clinical trials (with a small group of patients – investigation of efficacy, safety, pharmacokinetic changes) and Phase III clinical trials (with a large group of patients – comparison of the effects of the test drug with standard treatment). Similarly, the

active substance synthesis phase and pre-clinical studies are very costly. Therefore, research into new drugs requires time and huge financial outlays on the part of the manufacturer. The period during which expenses incurred to market a drug may start to return is the post-registration period. It is worth noting, however, that during this period, Phase IV trials are conducted, involving a much larger number of patients than in the case of Phase III trials. All these steps represent a significant financial burden for the marketing authorisation holder, the manufacturer of the reference drug. Price differences between reference products and their equivalents are largely due to the absence of the need to conduct pharmaceutical, pre-clinical or clinical trials for generic drugs. It should be noted that there is no justification for conducting full clinical trials for an active substance whose effects are already well known. The equivalent of the reference drug may apply for a marketing authorisation only after the end of the reference drug data exclusivity period. According to estimates of reference drugs manufacturers, the costs incurred from the time of synthesis of an active substance to placing it on the market return only in the case of 3 out of 10 medicinal products (Grabowski and Vernon, 1990). Therefore, from an economic point of view, it is hardly surprising that these companies are reluctant to accept the presence of equivalents of their reference drugs on the market. On the other hand, it is worth emphasising that in many cases the same holder has the marketing authorisations for both the reference drug and its equivalents (Cessak 2016).

Although generic products have to meet the same quality requirements as reference products in order to be granted a marketing authorisation, and their bioequivalence and therapeutic equivalence has to be demonstrated in studies carried out according to the principles of strict criteria and requirements, physicians (including psychiatrists), pharmacists and patients raise a number of concerns about their use (Hamman *et al.* 2011).

The cooperation of a physician and pharmacist with the patient is strictly dependent on the patient's opinion about the prescribed or administered medicine. The evaluation of oral products is influenced by characteristics such as taste, smell, touch, size, colour and shape. Any change in these characteristics of the drug may cause discomfort to the patient and loss of confidence in the effectiveness of treatment. It has been shown that the change of colour of an epileptic drug tablet is a factor significantly increasing the risk of discontinuation of treatment (Kesselheim *et al.* 2013).

The most common problems reported by patients after replacing a reference drug by a generic drug are

difficulties in swallowing the tablet due to its larger size, its higher rate of degradation in the mouth, or covering it with a layer that adheres to the mucous membranes of the mouth, a coating that does not provide protection against the taste or smell, or does not protect the oesophagus against irritants. Problems with transdermal systems most often concern insufficient adhesion of the system to the skin surface. The preference for reference products is often due to the belief that higher priced products are better, and the lack of knowledge and understanding of the process of registration of generic drugs (Decollogny *et al.* 2011). It was also found that older patients and those with lower education are significantly more often sceptical about the use of generic drugs (Sagardui-Villamor *et al.* 2005, Figuiras *et al.* 2009, Cessak, 2016).

Summary

The use of generic drugs allows for modern and effective therapy at low cost. The requirements placed on generic products by registration agencies around the world, in terms of both quality and pharmaceutical and biological equivalence to reference drugs, ensure their high efficacy and safety.

Since the phenomenon of therapeutic equivalence disorders remains unpredictable in individual cases and its mechanisms remain unknown, it is advisable to monitor the clinical status of patients within the first few weeks of the switch from the reference drug to the generic drug. If the patient's condition is getting worse, psychological factors resulting from a potential deterioration of cooperation should be taken into account and the problem should be discussed with the patient. Generic drug dose adjustment may be necessary. It should also be remembered that changes in the patient's clinical condition may be due to the severity of symptoms related to the natural progression of the disease and may not be associated with the use of a generic drug.

If a significant deterioration or serious adverse reaction is reported, treatment with the reference drug should be resumed (Carboniferous and Correl, 2013). Quality defects in some batches of the drug may also be the cause of a weakened response to treatment, although they are very rare. All such situations must be brought to the attention of the competent authorities. Medical professionals are required to report cases of lack of therapeutic equivalence, which is an important element of post-registration monitoring of the safety of medicinal products (Cessak 2016). ■

Historia rejestracji leków odtwórczych

Historia rejestracji produktów odtwórczych w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej

Pierwszy dokument dotyczący stosowania leków generycznych został opracowany w 1974 roku przez Biuro Kongresowe Oceny Technologii Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (*U.S. Congress Office of Technology Assessment*) (Wheaton i wsp. 1986). Opracowanie zatytułowane „Raport na temat biorównoważności („*Report on Bioequivalence*”), zawierało zalecenia dotyczące przygotowania przez **Agencję Żywności i Leków** (FDA, *Food and Drug Administration*) oficjalnej listy leków, które mogłyby być stosowane zamiennie. Pierwsze propozycje na temat oceny biodostępności i biorównoważności leków zostały przedstawione przez FDA w 1975 roku, a już rok później FDA opublikowało tak zwaną Niebieską Księgę (*Blue Book*), która zawierała wykaz firm, posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów potencjalnie lub faktycznie niebiorównoważnych z lekami referencyjnymi. Zasady oceny badań biodostępności zostały opracowane w 1977 roku przez FDA. Podjęto też decyzję o konieczności stworzenia dokumentu, który obowiązywałby na terenie całych Stanów Zjednoczonych, oraz zaczęto przygotowywać listy leków, które mogą być stosowane zamiennie. W 1979 roku opracowano po raz pierwszy, wydawaną do dziś tak zwaną Pomarańczową Księgę (*Orange Book*), zawierającą informacje dotyczące równoważności terapeutycznej leków. Ustawa o konkurencji cenowej i przywróceniu ochrony patentowej (*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*) uchwalona w 1984 roku umożliwiła przyjęcie wyników badań biorównoważności jako podstawy do rejestracji produktów generycznych (Cessak 2016).

Historia rejestracji produktów leczniczych w Unii Europejskiej

Obowiązujące obecnie wytyczne określające sposób prowadzenia badań biorównoważności zostały przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych (CHMP, *Committee for Human Medicinal Products*), działający przy Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), w 2010 roku. Pierwszą publikacją opisującą wymogi dotyczące prowadzenia badań biorównoważności zostały opublikowane w 1992 roku jako część dokumentu „*The Rules Governing Medicinal Products in the European Communities*”. Oddzielny dokument zatytułowany „*Note for Guidance on the Investigation and Bioavailability and Bioequivalence*” został uaktualniony w maju 2007 roku przez działającą w EMA Podgrupę ds. Farmakokinetyki (Cessak 2016, EMA, 2001).

Definicja odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

Odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego jest produkt, który: „posiada ten sam jakościowy i ilościowy skład w substancjach czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy, oraz którego biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego została udowodniona w drodze przeprowadzenia odpowiednich badań biodostępności” (Ustawa PF 2001). Musi on spełniać następujące warunki:

- Zawierać tę samą substancję czynną w identycznej dawce, postaci farmaceutycznej i drodze podania jak produkt referencyjny.
- Posiadać takie same wskazania do stosowania jak produkt referencyjny.
- Być równoważny biologicznie z produktem referencyjnym.
- Spełniać identyczne wymogi jakościowe jak produkt referencyjny.
- Być produkowany według standardów Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP, *Good Manufacturing Practice*) (Cessak 2016).

Badanie równoważności biologicznej

W celu potwierdzenia spełnienia powyższych warunków stawianych odpowiednikom referencyjnych produktów leczniczych konieczne jest wykazanie podobieństwa produktów odtwórczego i referencyjnego w zakresie równoważności farmaceutycznej i równoważności biologicznej (Cessak i wsp. 2016).

Równoważność farmaceutyczna określa identyczność składu (dawka, forma postaci czynnej) oraz postaci farmaceutycznej.

Równoważność biologiczna (biorównoważność) oznacza brak istotnych różnic w szybkości i stopniu wchłaniania substancji czynnej leku referencyjnego i jego odpowiednika.

Badania biorównoważności muszą być prowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (Ford i Hoen 2002) oraz Dobrej Praktyki Laboratoryjnej w akredytowanych ośrodkach (Ulz 2013). Przebieg badań biorównoważności podlega nadzorowi i może być kontrolowany w przebiegu inspekcji, wykonywanej przez krajowe ośrodki kontroli, takie jak między innymi Inspekcja ds. Dobrej Praktyki Wytwarzania Głównego Inspektora Farmaceutycznego, Inspekcja ds. Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, prowadzonej przez Biuro ds. Substancji i Preparatów Chemicznych, Inspekcja Badań Klinicznych Produktów Leczniczych URPL oraz agencje międzynarodowe (EMA lub FDA). Przebieg badań prowadzonych na terenie Krajów Unii Europejskiej został zdefiniowany przez Europejską Agencję Leków w dokumencie CPMP/EWP/QWP/1401/98 (Bałkowiec-Iskra i wsp. 2015).

Celem badań równoważności biologicznej jest określenie zakresu różnic wybranych parametrów farmakokinetycznych leku referencyjnego i odtwórczego, odwzorowujących wchłanianie substancji czynnej. Na podstawie wieloletnich badań oraz doniesień literaturowych dowiedziano, że leki zawierające tę samą substancję czynną w równych dawkach, niewykazujące zasadniczych różnic we wchłanianiu, będą charakteryzowały się podobnym działaniem klinicznym. Precyzyjnie zdefiniowano zakres podobieństwa parametrów opisujących wchłanianie leku referencyjnego i jego odpowiednika oraz metodykę badań biorównoważności, wymagane do zapewnienia równoważności terapeutycznej, rozumianej jako identyczność efektu klinicznego (Cessak 2013). Zgodnie z wymogami prawnymi określonymi przez EMA, badanie biorównoważności prowadzone jest z udziałem minimum 12 zdrowych ochotników (w przypadku przewidywanej większej zmienności parametrów farmakokinetycznych liczba badanych powinna być wyższa). Kryteria włączania do badania są szczegółowo określone, dotyczą one między innymi wieku (powyżej 18. roku życia) i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*: 18,5–30). Ochotnicy, przed włączeniem do badania muszą przejść badania kwalifikujące. Ich zakres musi uwzględniać specyfikę badanego produktu. Ochotnikami mogą być zarówno kobiety, jak i mężczyźni, wytyczne zalecają jednak szczególną ostrożność przy włączaniu do badań kobiet w wieku rozrodczym, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia działania teratogenego. Preferowane jest, aby badania były prowadzone z udziałem osób niepalących, bez wywiadu w kierunku uzależnienia od alkoholu. Przeprowadzanie badań fenotypu lub genotypu ochotników może być wskazane ze względów bezpieczeństwa lub spodziewanych różnic w metabolizowaniu leków, co może spowodować zmiany w wartościach parametrów farmakokinetycznych (Cessak 2016, Garcia-Arieta 2016).

Metodologia badania

Zalecane jest prowadzenie badania w wystandaryzowanych warunkach (jednakowa dieta, ilość spożywanych płynów, zakres aktywności fizycznej), w celu zmniejszenia ryzyka różnic międzyosobniczych. W dniu rozpoczęcia badania, w chwili przyjęcia badanego produktu, ochotnicy powinni być na czczo (posiłek powinien być spożyty 8 godzin wcześniej), o ile celem badania nie jest ocena wpływu pokarmu na farmakokinetykę produktu. Ze względu na możliwość zmiany motoryki żołądka przez nadmierną ilość płynu, zaleca się, aby zarówno produkt referencyjny, jak i jego odpowiednik były podane z ustaloną ilością płynów (wynoszącą nie mniej niż 150 ml). W trakcie badania ochotnicy mogą spożywać wodę bez ograniczeń, z wyjątkiem godziny przed i godziny po podaniu leków. Ochotnicy nie mogą

spożywać pokarmów przez minimum 4 godziny po przyjęciu leku. Posiłki muszą być również ujednolicone co do składu i czasu spożycia. W przypadku produktów, które mają być podawane z posiłkami, zaleca się, aby stosunek czasowy spożycia posiłku i przyjęcia leku był zgodny z podanym w Charakterystyce Produktu leczniczego (ChPL) produktu referencyjnego. Przy braku tych danych w ChPL rekomenduje się, aby posiłek został spożyty w ciągu 30 minut, tuż przed przyjęciem leku. Ze względu na wpływ motoryki żołądkowo-jelitowej oraz lokalnego przepływu krwi na biodostępność leku, pozycja ciała oraz aktywność fizyczna ochotników w czasie badania również powinny być ujednolicone. Ochotnicy powinni unikać pokarmów i napojów, które mogą wywierać wpływ na układ krążenia, funkcję wątroby oraz nerek (takich jak np. alkohol, soki, m.in. grejpfrutowy). Nie powinni też stosować żadnych leków (z wyjątkiem środków antykoncepcyjnych) zarówno w trakcie badania, jak i w określonym czasie przed jego rozpoczęciem. Gdy zaistnieje konieczność zastosowania leku (np. w celu leczenia objawów działań niepożądanych, które wystąpią po zażyciu badanego leku), fakt ten musi być odnotowany w dokumentacji badania, a ewentualny wpływ na wyniki analizy poddany ocenie (Cessak 2016, Cessak *et al.* 2015).

Badanie równoważności biologicznej po podaniu jednorazowym

W najczęściej stosowanym schemacie podania jednorazowego, w którym porównywane są dwa leki, stosuje się układ krzyżowy, w którym każdy z uczestników otrzymuje produkt referencyjny i jego odpowiednik raz w naprzemiennej sekwencji, przy czym podanie drugiego leku poprzedzone jest okresem wymywania (zapewniającym eliminację pierwszego leku z organizmu), wynoszącym pięć okresów półtrwania leku.

Badanie równoważności biologicznej po podaniu wielokrotnym

Badania tego typu prowadzone są dla preparatów o modyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej. Najczęściej również mają układ krzyżowy. Kolejne dawki leku podawane są zgodnie ze schematem zalecanym w leczniczym stosowaniu produktu referencyjnego aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego, kiedy to wykonywane są oznaczenia stężenia leku w surowicy w celu oceny parametrów farmakokinetycznych. Schemat pobierania próbek od ochotników jest dokładnie sprecyzowany, zależnie od badanego produktu.

Oceniane parametry farmakokinetyczne

Na podstawie pomiarów stężeń substancji czynnej (lub jego metabolitu) w płynach biologicznych (najczęściej w surowicy) określone są następujące parametry

farmakokinetyczne: pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia substancji czynnej leku od czasu (*area under the curve*, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$), które odzwierciedla stopień wchłaniania leku oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), które określa szybkość wchłaniania. W niektórych przypadkach oznaczany jest też czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}). Dwa leki uważa się za równoważne, gdy stosunek zlogarytmowanych wartości parametrów AUC i C_{max} odpowiednika i leku referencyjnego mieszczą się w zakresie 80–125% przy 90% przedziale ufności.

Inne wymogi dotyczą leków o wąskim indeksie terapeutycznym. Leki zostają zaliczone do leków o wąskim indeksie terapeutycznym (m.in. digoksyna, lewotyrosyna, warfaryna, fenytoina, teofilina), jeśli stosunek tak zwanej średniej dawki śmiertelnej LD_{50} (*lethal dose*) do średniej dawki efektywnej (*effective dose*) ED_{50} jest mniejszy od dwóch, minimalne stężenie toksyczne jest mniej niż dwukrotnie niższe od minimalnego efektywnego stężenia w surowicy oraz do skutecznego i bezpiecznego stosowania leku konieczne jest zachowanie szczególnego nadzoru medycznego. Kryteria akceptowalności biorównoważności leków generycznych o wąskim indeksie terapeutycznym różnią się między poszczególnymi agencjami rejestracyjnymi. Europejska Agencja Leków wymaga, aby wartości AUC mieściły się w przedziale 90–111,11%, natomiast C_{max} w przedziale 90–111,11% lub 80–125% przy analizie przypadek po przypadku. Agencja kanadyjska – *Health Canada* uznaje za biorównoważne leki, których wartości AUC mieszczą się w przedziale 90–112%, natomiast C_{max} 80–125%. Z kolei dla produktów charakteryzujących się znacznymi międzypersonalnymi różnicami w wartościach parametrów farmakokinetycznych (tzw. *Highly Variable Drug Products*, HVDP), sięgającymi 30%, akceptowalny zakres C_{max} wynosi 69,84–143,19%. Wartości AUC muszą mieścić się w zakresie 80–125%, a różnice międzypersonalne w C_{max} nie mogą przekładać się na efekt kliniczny. Ponadto badanie biorównoważności w przypadku HVDP muszą zostać wykonane przynajmniej dwukrotnie (Cessak 2016, EMA 2010).

Wybór dawki badanego leku

Wybór dawki badanego leku uzależniony jest od linearności kinetyki substancji czynnej. W przypadku leków o nieliniowej kinetyce możliwe jest występowanie różnic między poszczególnymi dawkami leku, utrudniających ocenę ich biorównoważności z produktem referencyjnym. Dla leków o liniowej kinetyce zaleca się wykonanie badań z zastosowaniem najwyższej stosowanej dawki. Niższe dawki są zalecane, gdy wyższe dawki nie mogą być podawane ochotnikom ze względów bezpieczeństwa (Cessak, 2016).

Odstąpić od badań biorównoważności kilku dawek tego samego leku można w przypadku, gdy spełnione są następujące kryteria:

1. Wszystkie dawki wytwarzane są w tym samym procesie produkcyjnym.
2. Wszystkie dawki leku mają ten sam skład jakościowy.
3. Skład ilościowy wszystkich dawek leku jest proporcjonalny.
4. Zostały spełnione wymogi dotyczące rozpuszczalności *in vitro*, potwierdzając słuszność rezygnacji z dodatkowych badań *in vivo*.

W przypadku spełnienia powyższych warunków, wyniki badania jednej dawki produktu leczniczego można ekstrapolować na pozostałe dawki (Cessak 2016, Szniadowska 2011).

Badania biorównoważności prowadzone z udziałem pacjentów

W przypadku leków charakteryzujących się wysoką toksycznością (np. leki cytotoksyczne, immunosupresyjne, substancje wpływające na płodność, silnie działające leki psychotropowe) zalecane jest wykonywanie badań biorównoważności z udziałem pacjentów. Wytyczne FDA i EMA podkreślają jednak, że badanie nie może mieć wpływu na przebieg ich leczenia (FDA 2013).

Równoważność terapeutyczna produktów leczniczych

Agencja Żywności i Leków wydaje corocznie publikację „Wykaz zarejestrowanych produktów leczniczych z oceną równoważności terapeutycznej” (*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*), znaną jako *Orange Book*. Produkty lecznicze są w niej sklasyfikowane według kategorii równoważności terapeutycznej z lekiem referencyjnym. Pierwszy raz została opublikowana w styczniu 1979 roku. Definiuje ona i rozgranicza: (1) produkty równoważne (*pharmaceutical equivalents*) – są to produkty, które zawierają tę samą substancję czynną, dawkę (lub stężenie), postać oraz sposób podania; (2) produkty alternatywne (*pharmaceutical alternatives*) – produkty zawierające tę samą substancję czynną, ale inne sole, estry lub kompleksy substancji czynnej lub inne postaci leku lub dawki oraz (3) równoważniki terapeutyczne (*therapeutic equivalents*) – produkty: 1) zaaprobowane przez FDA jako bezpieczne i skuteczne, 2) równoważne farmaceutycznie z produktami referencyjnymi, 3) równoważne biologicznie z produktami referencyjnymi, 4) posiadające zgodne oznakowania, 5) wyprodukowane zgodnie z zasadami GMP (Cessak 2016).

Orange Book kwalifikuje produkty lecznicze na dwie kategorie – A i B. Do kategorii A zaliczane są produkty równoważne terapeutycznie z produktami równoważnymi farmaceutycznie. W tej kategorii znajdują się produkty, dla których dotychczas nie opisano problemów z biorównoważnością, jednak podejrzewa się, iż mogą one wystąpić. Są one oznaczane:

AA – produkty w standardowych postaciach farmaceutycznych,

AN – roztwory i proszki do aerozoli,
 AO – roztwory oleiste do wstrzykiwań,
 AP – roztwory wodne do wstrzykiwań,
 AT – produkty do stosowania miejscowego,
 AB – produkty spełniające wymogi biorównoważności, dla których opisano realne lub potencjalne problemy z biorównoważnością, ale które zostały wyjaśnione i oddalone na podstawie badań *in vivo* i *in vitro*. Literą B oznaczane są produkty, których biorównoważność nie została wykazana w badaniach. Są one oznaczane:

BC – postaci o modyfikowanym uwalnianiu (tabletki, kapsułki, postaci do wstrzyknięć),

BD – substancje czynne o udokumentowanym braku biorównoważności lub nieposiadające badań biorównoważności,

BE – postaci o opóźnionym uwalnianiu (*enteric-coated*),

BN – produkty w postaciach aerozoli do nebulizacji,

BP – substancje czynne potencjalnie niebiorównoważne,

BR – czopki i lewatywy zawierające substancje czynne działające ogólnie,

BS – produkty, które nie mogą zostać poddane ocenie biorównoważności ze względu na niespełnianie wymogów standardowych,

BT – produkty do stosowania miejscowego (dermatologiczne, oftalmologiczne, doodbytnicze, dopochwowe), których biorównoważność nie może być oceniona, ze względu na brak przechodzenia substancji czynnej do krwi obwodowej,

BX – produkty, dla których liczba danych jest niewystarczająca do potwierdzenia równoważności terapeutycznej.

Warto podkreślić, iż *Orange Book* dostarcza informacji nie tylko na temat równoważności terapeutycznej leków generycznych względem referencyjnych, ale również leków generycznych względem siebie. W niektórych przypadkach nie zaleca się zamiennego stosowania produktów generycznych ze względu na brak ich równoważności terapeutycznej względem siebie, mimo iż każdy z nich jest biorównoważny względem produktów referencyjnych (Cessak 2016).

Rola odpowiedników referencyjnych produktów leczniczych

Polska znajduje się w czołówce państw europejskich pod względem spożycia leków w ujęciu ilościowym, a krajowy rynek farmaceutyczny charakteryzuje się znaczącym udziałem leków generycznych (Cessak 2016).

Udział leków generycznych w Polsce jest jednym z największych w Europie. W 2010 roku wartościowo kształtował się on na poziomie 66% – liczony dla całego rynku aptecznego (leki wydawane na receptę i leki dostępne bez recepty) (PWC 2011). W większości

przypadków pojawienie się na rynku leku zawierającego tę samą substancję czynną powoduje konieczność obniżenia ceny leku referencyjnego. Naturalne jest również zmniejszenie sprzedaży tego leku na korzyść leku generycznego. Wykazano, iż różnica pomiędzy ceną leku referencyjnego z okresu, kiedy był on objęty ochroną patentową, i ceną, gdy ochrona przestała obowiązywać, jest proporcjonalna do liczby leków generycznych wprowadzonych do obrotu (Lexchin 2004). Stwierdzono, iż zmiana średniej ceny leczenia dobowego w ciągu 12 i 24 miesięcy po wprowadzeniu do obrotu leków generycznych uzależniona jest od rodzaju leku. I tak, dla grupy leków przeciwwymiotnych, procentowe zmniejszenie ceny wyniosło 57% i 75% (odpowiednio po 12 i 24 miesiącach), dla bifosfonianów – 32,7% i 84,1%; dla grupy leków hipolipemizujących – 15,3% i 26,2%; dla antagonistów receptorów adrenergicznych α i β – odpowiednio 75,5% i 80,1%, dla leków przeciwdepresyjnych – 35,8% i 33,8% (Berndt i Aitken 2010). Zgodnie z szacunkami IMS Health, liczba przepisywanych i wydawanych w aptekach leków generycznych stale rośnie – w 2009 roku stanowiła ona 65,9% ogółu stosowanych leków, w 2010 roku – 69,9%, w 2011 roku – 72,8%, w 2012 roku – 77,8%, w 2013 roku – 80,4%, a w 2014 roku – 82,1%. Kosztowy odsetek udziału leków generycznych w rynku stanowił natomiast w 2009 roku – 10%; w 2010 roku – 12,7%, w 2011 roku – 13,9%, w 2012 roku – 16,6%, w 2013 roku – 17,4%, a w 2014 roku – 17,5% (Cessak 2016). Z drugiej strony, w sierpniu 2015 roku świat obiegła informacja o dramatycznym, 5000% wzroście ceny pirymetaminy (z 14 dol. do 750 dol. za tabletkę), leku stosowanego od 63 lat w leczeniu zakażeń pasożytniczych, między innymi toksoplazmozy, po uzyskaniu wyłącznego pozwolenia na wprowadzenie do obrotu przez firmę Turing. Podobnie, bardzo znacznie podniesiono ceny doksycykliny (z 0,06 dol. do 3,36 dol. za tabletkę), albendazolu (z 5,92 dol. do 119,58 dol. za dawkę dobową), klomipraminy (z 0,22 dol. do 8,32 dol. za tabletkę) oraz digoksyny (z 0,11 do 1,10 dol. za tabletkę) (Cessak 2016, Luo *et al.* 2015, Wiske 2015).

Przeprowadzona w Wielkiej Brytanii analiza podsumowująca wydatki z podziałem na produkty generyczne i referencyjne wykazała, że od połowy lat siedemdziesiątych XX wieku wydatki na refundację leków wzrosły ponad czterokrotnie (z 1,9 mld funtów w latach 1976–1977 do 8,1 mld funtów w latach 2014–2015), przy jednoczesnym wzroście liczby sprzedanych opakowań z 285 mln w 1976 roku do ponad miliarda w latach 2014–2015. W roku 1976 osiem na dziesięć z przepisywanych leków było produktami referencyjnymi, w ostatnich latach proporcje uległy zupełnemu odwróceniu – obecnie ponad 80% przepisywanych leków stanowią produkty generyczne. Oszacowano, iż gdyby obecnie odsetek przepisywanych leków generycznych utrzymywał się na poziomie z 1976 roku, koszty ponoszone

na refundację leków w Wielkiej Brytanii wynosiłyby w latach 2014–2015 prawie dwukrotnie więcej, to jest 16 mld funtów (Appleby 2015).

Jednym z wiodących powodów, dla których cena leku referencyjnego jest znacznie wyższa od ceny jego odpowiednika, są inne wymogi rejestracyjne stawiane obu produktom. Zarejestrowanie do stosowania u ludzi nowej substancji czynnej wymaga przeprowadzenia badań klinicznych I fazy (z udziałem zdrowych ochotników – badanie wpływu substancji czynnej na organizm, określenie farmakokinetyki leku oraz zalecanej dawki), badań II fazy (z udziałem niewielkiej grupy chorych – badanie skuteczności, bezpieczeństwa, zmian farmakokinetyki) oraz badań III fazy (z udziałem dużej grupy chorych – porównanie działania leku badanego z leczeniem standardowym). Podobnie, bardzo kosztowny jest etap zsyntetyzowania substancji czynnej oraz badań przedklinicznych. Dlatego też badania nad nowymi lekami wymagają czasu i ogromnych nakładów finansowych ze strony producenta. Okresem, w którym wydatki poniesione na wprowadzenie leku do obrotu mogą zacząć się zwracać, jest okres porejestacyjny. Warto jednak zaznaczyć, iż w tym czasie prowadzone są badania IV fazy, w której działaniu leku poddawana jest znacznie większa liczba pacjentów niż w fazie III. Wszystkie etapy stanowią znaczne obciążenie finansowe dla podmiotu odpowiedzialnego, produkującego lek referencyjny. Różnice cen produktów referencyjnych oraz ich odpowiedników wynikają w znacznej mierze z braku konieczności prowadzenia zarówno badań farmaceutycznych, przedklinicznych, jak i klinicznych dla leków generycznych. Należy podkreślić, iż brak jest uzasadnienia na ponowne wykonywanie pełnych badań klinicznych substancji czynnej, której działanie jest już dobrze poznane. Odpowiednik leku referencyjnego może ubiegać się o pozwolenie na wprowadzenie do obrotu dopiero po upływie okresu wyłączności danych leku referencyjnego. Zgodnie z szacunkami producentów leków referencyjnych, koszty poniesione od momentu zsyntetyzowania substancji czynnej do wprowadzenia jej do obrotu zwracają się jedynie w przypadku 3 na 10 produktów leczniczych (Grabowski i Vernon 1990). Zatem z ekonomicznego punktu widzenia trudno jest się dziwić niechęci tych firm do zaakceptowania obecności na rynku odpowiedników produkowanych przez nich leków referencyjnych. Z drugiej strony, warto podkreślić, iż w wielu przypadkach ten sam podmiot odpowiedzialny posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zarówno leku referencyjnego, jak i jego odpowiedników (Cessak 2016).

Mimo iż produkty generyczne, aby uzyskać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, muszą spełniać takie same wymagania jakościowe jak produkty referencyjne, a ich biorównoważność oraz równoważność terapeutyczna muszą zostać dowiedzione w badaniach prowadzonych według zasad o rygorystycznych kryteriach

i wymogach, zarówno lekarze (w tym psychiatrzy), farmaceuci, jak i pacjenci zgłaszają wiele obaw związanych z ich stosowaniem (Hamman *et al.* 2011).

Współpraca lekarza i farmaceuty z pacjentem jest ściśle uzależniona od opinii pacjenta o przepisany czy wydany lek. Na ocenę produktów przyjmowanych doustnie wpływają takie cechy, jak smak, zapach, wrażenia dotykowe, rozmiar, kolor i kształt. Jakakolwiek zmiana w tych cechach leku może być powodem dyskomfortu pacjenta i utraty wiary w skuteczność leczenia. Wykazano, że zmiana koloru tabletki leku przeciwpadaczkowego jest czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko zaprzestania leczenia (Kesselheim *et al.* 2013).

Najczęściej zgłaszane przez pacjentów problemy po zastąpieniu leku referencyjnego generycznym dotyczą trudności z połykaniem tabletki z powodu jej większego rozmiaru, większej szybkości rozpadu w jamie ustnej lub pokrycia warstwą powodującą przyleganie do błon śluzowych jamy ustnej, powleczeniem niezapewniającym ochrony przed smakiem czy zapachem lub niezapewniającym ochrony przełyku przed substancjami podrażniającymi. Problemy z działaniem systemów transdermalnych najczęściej dotyczą niewystarczającego przylegania systemu do powierzchni skóry. Preferowanie produktów referencyjnych jest często spowodowane przekonaniem, że produkty o wyższej cenie są lepsze oraz brakiem znajomości i zrozumienia procesu rejestracji leków odtwórczych (Decollogny *et al.* 2011). Stwierdzono też, że pacjenci w starszym wieku oraz posiadający słabsze wykształcenie są istotnie częściej sceptyczni wobec stosowania leków generycznych (Sagardui-Villamor *et al.* 2005, Figuiras *et al.* 2009, Cessak 2016).

Podsumowanie

Stosowanie leków generycznych pozwala na prowadzenie nowoczesnej i skutecznej terapii przy niewielkim nakładzie kosztów. Wymogi stawiane produktom generycznym przez agencje rejestracyjne na całym świecie, dotyczące zarówno jakości, jak i równoważności farmaceutycznej i biologicznej z lekami referencyjnymi, zapewniają ich wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo.

Ze względu na to, iż zjawisko zaburzeń równoważności terapeutycznej pozostaje niemożliwe do przewidzenia w indywidualnych przypadkach, a jego mechanizmy są nieznane, wskazane jest monitorowanie stanu klinicznego pacjentów w czasie kilku pierwszych tygodni od przeprowadzenia zamiany z leku referencyjnego na generyczny. W przypadku stwierdzenia pogorszenia stanu pacjenta, należy uwzględnić czynniki psychologiczne wynikające z potencjalnego pogorszenia współpracy oraz omówić problem z pacjentem. Konieczne może być dostosowanie dawki leku generycznego. Należy także pamiętać, że zmiany stanu klinicznego pacjenta mogą być spowodowane nasileniem objawów w ramach naturalnego

przebiegu choroby i nie pozostawać w związku z włączeniem leku generycznego.

W przypadku odnotowania znacznego pogorszenia stanu lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych, należy powrócić do leczenia lekiem referencyjnym (Carbon i Correl 2013). Przyczyną osłabienia reakcji na leczenie mogą być też wady jakościowe niektórych serii

leku, chociaż one zdarzają się bardzo rzadko. O wszystkich takich sytuacjach muszą być informowane właściwe urzędy. Przedstawiciele zawodów medycznych są zobowiązani do zgłaszania przypadków braku równoważności terapeutycznej, stanowi to istotny element porejestacyjnego monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (Cessak 2016). ■

Praca została sfinansowana ze środków statutowych Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. / The paper was financed from the statutory funds of the Department and Institute of Experimental and Clinical Pharmacology of the Medical University of Warsaw.

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: The article is part of the doctoral thesis of dr Grzegorz Cessak, whose defence took place on 17 November 2016 before the Council of the First Faculty of Medicine of the Medical University of Warsaw. Dr hab. Ewa Bałkowiec-Iskra was a thesis supervisor. / Artykuł stanowi część Rozprawy doktorskiej dr Grzegorza Cessaka, której obrona odbyła się w dniu 17.11.2016 przed Radą I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dr hab. Ewa Bałkowiec-Iskra była promotorem pracy.

References / Piśmiennictwo

- Appleby J. The rise and rise of generic prescribing. *BMJ* 2015; 351: h5507.
- Badanie dostępności i równoważności biologicznej. Marzec A. (ed.), Ośrodek Informacji Naukowej OINPHARMA Sp. z o.o., Warszawa 2007.
- Bałkowiec-Iskra E, Cessak G, Kuzawińska O, Sejbuk-Rozbicka K, Rokita K., Mirowska-Guzel D. Regulatory and clinical aspects of psychotropic medicinal products bioequivalence. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 1027–1034.
- Berndt ER, Aitken M. Brand loyalty, generic entry and price competition in pharmaceuticals in the quarter century after the 1984 Waxman-Hatch legislation. *Grabowski Conference*, 9.09.2010.
- Carbon M, Correl CU. Rational use of generic psychotropic drugs. *CNS Drugs* 2013; 27: 353–365.
- Cessak G. Biorównoważność – jeden z podstawowych warunków dopuszczania do obrotu produktów leczniczych odtwórczych. *Terapia* 2013; 2: 3–6.
- Cessak G. Rejestryjne i kliniczne aspekty biorównoważności psychotropowych produktów leczniczych. *Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk o zdrowiu. Warszawa* 2016.
- Cessak G, Rokita K, Bałkowiec-Iskra E. Bioequivalence and therapeutic equivalence of psychotropic drugs. *Advances in Psychiatry and Neurology* 2015; 24: 8–17.
- Cessak G, Rokita K, Dąbrowska M, Sejbuk-Rozbicka K, Zaremba A, Mirowska-Guzel D, Bałkowiec-Iskra E. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants: A systematic review. *Pharmacological Reports* 2016; 68: 217–223.
- Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. EMEA. 26 Jul 2001, London.
- Decollogny A, Eggli Y, Halfon P, Lufkin TM. Determinants of generic substitution in Switzerland. *BMC Health Service Research* 2011; 11: 17–29.
- EMA “Guideline on the investigation of bioequivalence” Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, 20 January 2010.
- Figuiras MJ, Alves NC, Marcelino D, Cortes MA, Weinman J, Horne R. Assessing lay beliefs about generic medicines: development of the generic medicines scale. *Psychology, Health, Medicine* 2009; 14: 311–321.
- Ford N, Hoen E. Generic medicines are not substandard medicines. *Lancet* 2002; 359: 1351.
- Garcia-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence requirements in the European Union: Critical Discussion. *AAPS Journal* 2012; 14: 738–748.
- Grabowski H, Vernon J. A new look at the returns and risks to pharmaceutical R&D. *Manag Sci* 1990; 36: 804–821. <https://fds.duke.edu/db/attachment/463> (dostęp dnia 15.12.2017).
- Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA 2013. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm377465.pdf> (dostęp dnia 19.12.2017).
- Hamann J, Mendel R, Kissling W, Leucht S. Psychiatrists' decision making between branded and generic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 23: 686–690.
- Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, Choudhry NK. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (3): 202–208.
- Lexchin J. The effect of generic competition on the price of brand-name drugs. *Health Policy* 2004; 68: 47–54.
- Luo J, Sarpatwari A, Kesselheim J. Regulatory solutions to the problem of high generic drug costs. *Open Forum Infect Dis* 2015; 13: 2–3.
- Raport PWC Wkład innowacyjnego przemysłu farmaceutycznego w rozwój polskiej gospodarki, wrzesień 2011 r. http://www.infarma.pl/uploads/media/PwC_Raport.pdf (dostęp dnia 15.12.2017).

23. Sznitowska M. Methods for evaluation of generic drug products – from dissolution test to bioequivalence. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8: 209–214.
24. Sagardui-Villamor JK, Roidriguez-Labajo M, Casado-Buendia S. Substitution of generic for brands medicines in primary care. Factors associated to refuse the change. *Atencion Primaria* 2005; 36: 489–493.
25. Ulz Z. System zarządzania jakością w przemyśle farmaceutycznym. *Terapia* 2013; 2: 25–26.
26. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. 2001, Nr 126 poz. 1381) Art. 15 pkt 8.
27. Wheaton JJ. Generic competition and pharmaceutical innovation – the Drug Price-Competition and Patent Term Restoration Act of 1984. *Cathol Univ Law Rev* 1986; 35: 433–487.
28. Wiske CP, Ogbechie OA, Schulman KA. Options to promote competitive generics markets in the United States. *JAMA* 2015; 314: 2129–2130.