

Produse originale și generice (Bioechivalență. Biosimilaritate)

Acest text își propune să lămurească o parte din neclaritățile legate de diferența practică între un produs original și genericele sale. În acest scop se vor face anumite simplificări, în așa fel încât încadrăm vasta majoritate a produselor existente în farmaciile din România cu o reducere apreciabilă a complexității fenomenelor implicate. Vom încerca să nu pierdem socoteala acestor simplificări și să le menționăm prin note de subsol.

Conf. Dr. Farm. Gabriel ȘARAMET - UMF Carol Davila București

Din punct de vedere istoric, definiția empirică a leacului se referă la un produs care fie să vindece, fie să confere organismului însușiri pe care nu le are (de exemplu imunitate, memorie excepțională, putere, capacitatea de a atrage sexul opus). Acceptarea leacului pe baza încrederii în cel care îl recomanda a funcționat rezonabil de bine câtă vreme mobilitatea a fost redusă; în condițiile în care populația trăia și murea la câțiva kilometri de locul nașterii, palmaresul vraciului era bine cunoscut. Pe măsură ce capacitatea de deplasare a crescut, a devenit relativ simplu să călătorești câteva zeci de kilometri, într-o zonă în care nu te cunoaște nimeni, să-ți spui swami și să pretinzi că ai leacuri pentru orice.

Înșelătoria se bazează de obicei pe trei piloni: dorința publicului de a crede, faima creată cu câțiva timp înainte de complici, și ceea ce azi am numi testimoniale. În funcție de situația prezentată, gradul de încredere al publicului crește succesiv: există un leac pentru friguri; înțeleptul de la Răsărit are un leac pentru friguri; înțeleptul de la Răsărit tratează un drumeț care se „vindecă” de „friguri”, înțeleptul tratează un bolnav local, care se vindecă. Firește, ultima situație este cea mai convingătoare, iar un șarlatan care reușește să identifice un bolnav local la începutul vindecării se poate îmbogăți rapid.

Scopul acestei introduceri a fost de a pune în perspectivă unele dificultăți legate de stabilirea eficacității unui produs. Care este explicația pentru dispariția febrei unui pacient? Poate s-a vindecat de la sine. Poate e consecința antipireticului. Poate e consecința antibioticului. Poate e din cauză că i s-a extras dinte cu abces. Poate se leagă de alt factor pe care nu l-am luat în calcul. Singurul mod în care se pot clarifica aceste nelămuriri este luarea în calcul a unui număr mare de pacienți și analiza statistică. Statistica însă este o ramură a matematicii relativ complicată și, mai ales, deloc intuitivă. Vom reveni la aceste caracteristici ale analizei statistice.

Câteva definiții pentru termeni folosiți în acest text:

Ingredient (cel mai des substanță) **activ(ă)**: componentă care conferă acțiunea farmacologică sau alt efect direct în diagnosticul, tratamentul, vindecarea, ameliorarea sau prevenția bolii sau care afectează structura sau funcțiile corpului¹.

Produs medicamentos (medicament): forma farmaceutică care conține un ingredient activ, de obicei asociat cu ingrediente inactive (substanțe auxiliare)².

Cum ia naștere un nou medicament? În urma unui proces de drug design sau drug discovery, o moleculă nouă este considerată promițătoare, sintetizată cu succes, purificată, caracterizată și ajunge să fie testată pe animale. În cazul în care această testare este pozitivă, se poate trece la testele clinice pe oameni. Testele se fac pe doze din ce în ce mai mari, pe numere din ce în ce mai mari de oameni, până când, în urma testărilor clinice de fază trei, molecula a fost testată pe un număr de pacienți de ordinul miilor.

Rata de succes este variabilă, în funcție de zona terapeutică dorită, însă în principiu cam o substanță din câteva mii studiate ajunge medicament, iar costul mediu este estimat la peste 2,5 miliarde de dolari⁴ (valoarea anului 2013, care trebuie ajustată cu inflația) per medicament nou. Pentru a permite recuperarea acestei investiții colosale, noul medicament este protejat de patent⁵ iar compania producătoare se bucură de monopol.

Toată lumea (mai puțin compania originatoare) este interesată ca imediat după momentul expirării patentului să apară disponibile pe piață medicamente generice, copii mai ieftine ale medicamentului original. Există două categorii de motive pentru care genericul va fi mai ieftin: pe de-o parte, costurile sunt mult reduse, lipsind faza de drug design/discovery și testările clinice, pe de altă parte, monopolul dispare, apărând competiția, atât între producătorii de generice, cât și între aceștia și producătorul medicamentului original.

Așadar, un medicament generic este echivalentul medicamentului original în dozaj, cale de administrare, performanță și utilizare. Conține același ingredient activ (posibil să fie altă sare sau ester), în aceeași cantitate (corectat la entitatea chimică, dacă este cazul). Excipienții pot fi aceiași sau diferiți. Efectul per total trebuie însă să fie similar. Atât în UE cât și în SUA, acest lucru se traduce prin cerința de bioechivalență a genericului cu originalul. Moment în care revenim la ideea de complexitate.

Două produse sunt bioechivalente dacă biodisponibilitățile lor după administrare în doze molare egale sunt similare în așa măsură încât efectele preparatelor, respectiv eficacitatea și siguranța, pot fi presupuse a fi identice. Biodisponibilitatea reprezintă fracția de substanță activă care ajunge în circulația sistemică după administrare și este caracterizată de aria de sub curba graficului concentrație plasmatică/timp. Cei doi factori principali luați în calcul la evaluarea bioechivalenței sunt concentrația plasmatică maximă (cmax) și aria de sub curbă (AUC)⁶.

Din punct de vedere medical, se consideră că o abatere de 20% este acceptabilă și nesemnificativă față de sursele de variabilitate biologice. În principiu, la o legare de receptori de 50%, abaterea de 20% implică o variabilitate a legării de receptori de circa 6%; de obicei, dozele terapeutice implică o legare a majorității receptorilor. La 90% legare a receptorilor 20% variabilitate a produsului implică sub 2% variabilitate a legării, imposibil de detectat terapeutic sau statistic⁷.

Înainte de a trece la definiția formală a bioechivalenței, este util să facem un rezumat. Produsul original este deci un produs a cărei eficiență a fost demonstrată pe de-o parte prin studii clinice, pe de altă parte prin supravegherea de după punerea pe piață. Produsul generic⁸ conține aceeași substanță activă, în aceeași cantitate (posibil sub altă formă). Rămâne doar să demonstrăm, prin testul de bioechivalență, că produsul generic pune la dispoziția organismului substanța activă într-un mod similar cu produsul original.

Definiția formală: două produse sunt bioechivalente dacă sunt echivalente farmaceutic și dacă biodisponibilitățile lor după administrare în același dozaj molar sunt similare în așa măsură, încât efectele lor, respectiv eficacitatea și siguranța sunt în esență aceleași. Acest lucru este considerat demonstrat dacă intervalele de încredere 90% pentru rapoartele AUC și cmax pentru cele două preparate se găsesc în intervalul 80-125%⁹.

Observăm imediat că definiția este complicată. Cauza principală este variabilitatea. Același produs, administrat la persoane diferite va da concentrații plasmatiche diferite, datorită multiplelor surse de variabilitate. Ca atare, faptul că AUC și cmax sunt practic similare trebuie, în mod necesar, exprimat statistic, cu ajutorul intervalelor de încredere. Iar statistica, după cum spuneam, este complicată.

Examinarea completă a definiției este mult prea complicată pentru acest material (doar ghidul EMA¹⁰ are 27 pagini!) însă putem examina efectele acestor cerințe ale autorităților de reglementare cu ajutorul

metastudiului Davit¹¹, realizat pe datele din peste 2000 de studii de echivalență, desfășurate în decursul a 12 ani. Rezultatele sunt de o variație medie de 4.35% pentru cmax și 3.56% pentru AUC, mult sub limita de 20% stabilită de medici.

În cazul medicamentelor generice, calea este bine bătută. Genericele sunt pe piață din anii 1920, după ce Bayer nu a reușit să le interzică pe cale legală; în 1962 Food and Drug Administration (FDA) întărește drastic Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, cerând date similare de eficacitate și siguranță atât pentru originale cât și pentru generice. În 1983, FDA adoptă legea Hatch-Waxman, care ușurează imens punerea pe piață a genericelor. În continuare, după anul 2000, se propun măsuri pentru a ușura și mai mult intrarea genericelor pe piață, propunându-se așa-numitul biowaiver (renunțarea la testare in vivo) pentru anumite substanțe active cu solubilitate mare¹².

Există însă o altă clasă de produse farmaceutice pentru care patentele au început să expire. Dacă în cazul genericelor, produsul copiat conține aceeași entitate chimică – cu moleculă relativ mică, în cazul produselor biologice, această identitate a copierii nu este de obicei posibilă. Produsele biologice prezintă în general complexitate crescută a moleculei și pot fi sensibile la mici modificări ale procesului de fabricație. „Generiștii” nu au acces la biblioteca de celule și clone a originatorului, nici la procesele exacte de fermentare sau purificare, sau la ingredientul activ pur, ci doar la produsul inovativ pus pe piață.

În cazul acestor produse, legislația este în curs de dezvoltare, însă principiul de aprobare este același: „generistul” trebuie să demonstreze o eficacitate și siguranță similare cu ale produsului original. Întrucât copiile nu mai conțin același ingredient activ, nomenclatura nu este de generice, ci de biosimilare. Până în momentul de față, în Europa este aprobat un biosimilar¹³, iar în Statele Unite două¹⁴. Ne putem aștepta la o prezență din ce în ce mai mare a biosimilarelor în farmacii, pe măsură ce patentele expiră, ducând la un mai bun acces al pacienților la produse biologice de înaltă tehnologie, și, firește, la un preț mai scăzut.

¹ Cu excepția hranei.

² Definiția variază între autoritățile de reglementare; pot fi incluse, de exemplu și produsele placebo, fără ingredient activ.

³ Drug design-ul se bazează pe cunoașterea țintei biologice, de exemplu un receptor. În funcție de molecula țintă, se proiectează o moleculă complementară, a cărei sintetizare este apoi încercată. Drug discovery funcționează invers, selecționând compuși deja sintetizați după capacitățile lor estimate.

⁴ <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291>

⁵ Tipic, timp de 20 ani, rareori sub 10 ani pe piața europeană.

⁶ În UE. În US se evaluează separat AUC până la timpul cmax și AUC total.

⁷ <http://gabi-journal.net/myths-questions-facts-about-generic-drugs-in-the-eu.html>

⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf

⁹ Respectiv 8/10 și 10/8. Valabil pentru majoritatea substanțelor; în cazul indicilor terapeuticilor înguști intervalul poate fi scăzut la 90-110%

¹⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2010/01/WC500070039.pdf

¹¹ Davit et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43(10):1583-97.

¹² Grupele Biopharmaceutical Classification System I și III.

¹³ Etanercept, produs obținut prin recombinare ADN.

¹⁴ Filgrastim (recombinare ADN) și Infliximab (anticorp monoclonal).