



## Pacjent pacjentowi nierówny

Rozmowa z prof. Mieczysławem Lao, dyrektorem Instytutu Transplantologii w Warszawie

**Panie Profesorze, na razie na rynku leków stosowanych przy transplantacji jedynie cyklosporyna ma generyki. Jednak kończą się już ochrony patentowe na oryginalne leki tego rodzaju i wkrótce pojawi się wiele nowych generyków. Czy generyki cyklosporyny mogą zastąpić leki oryginalne?**

Chcę od razu podkreślić, że nie mam nic przeciwko generykom. Doceniam to, że pozwalają na znaczne obniżenie kosztów leczenia. Jednak w dziedzinie, którą się zajmuję, na razie nie można łatwo i bez konsekwencji dla chorego dokonać prostej zamiany leku oryginalnego Sandimmun Neoral na generyk. Nie można tej samej miary przykładać, np. do odtwórczych leków przeciwbólowych, czy stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i do preparatów, które stosujemy po przeszczepie nerek, serca, wątroby, trzustki albo szpiku kostnego. Leki, od których bezpośrednio zależy życie pacjenta, powinny spełniać bardziej surowe kryteria.

**Te preparaty jednak są w Polsce zarejestrowane.**

Jednak wchodzące na rynek generyki w naszej dziedzinie nie mają jeszcze dostatecznie udowodnionych wyników badań klinicznych.

**A więc rejestruje się substancje niebezpieczne dla pacjenta?**

Warunkiem zarejestrowania leku jest spełnienie warunku biorównoważności. Dwa preparaty są biorównoważne, jeżeli – mówiąc w uproszczeniu – ich profile farmakokinetyczne są podobne. Nawet nie identyczne, tylko w 90 proc. podobne. Badania biorównoważności przeprowadza się na zdrowych

ochotnikach, mężczyznach, którym podaje się dawkę leku oryginalnego i badanego. Jednak takie kryteria w transplantologii nie wystarczą.

**Jeżeli cały medyczny świat akceptuje te kryteria...**

... problem właśnie w tym, że nie wszyscy je akceptują... Czy wchłanianie substancji leczniczej jest takie samo u osoby zdrowej i u pacjenta po przeszczepie nerki? Oczywiście, że nie! A jak pamiętamy, test biorównoważności przeprowadzany jest na zdrowych ochotnikach i tylko mężczyznach. Proszę sobie wyobrazić, że różnice w ekspozycji na lek istnieją nie tylko między osobami zdrowymi i osobami z przeszczepioną nerką, ale też w zależności od tego, jaki organ został przeszczepiony. Różnica ta sięga 25 proc. pomiędzy pacjentem z przeszczepioną nerką i przeszczepionym sercem. Pacjent z przeszczepioną wątrobą plasuje się pomiędzy nimi. A poza tym często, bo aż u 20 proc. pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu, występuje cukrzyca. Chorzy ci mają spowolnioną perystaltykę jelit, a więc lek dłużej przechodzi przez przewód pokarmowy. Okazuje się, że ekspozycja na cyklosporynę pacjenta z cukrzycą jest niemal o połowę mniejsza niż pacjenta zdrowego! Warto jeszcze podkreślić, że różnice te istnieją również pomiędzy kobietami i mężczyznami oraz dziećmi. Tych wszystkich przypadków nie uwzględnia kryterium oceny biorównoważności, formalnie wystarczające do zarejestrowania preparatu odtwórczego! Nie można więc w transplantologii bezkrytycznie odnieść wyników badań osób zdrowych do badań ludzi ciężko chorych.



**Mieczysław Lao**, ur. 1932. Studiował na AM w Warszawie. Specjalista w dziedzinie nefrologii i transplantologii klinicznej. Członek założyciel i pierwszy przewodniczący Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, kierownik Kliniki Medycyny Transplantacyjnej w Instytucie Transplantologii w latach 1998–2003, dyrektor Instytutu w latach 1997–1995. Autor ponad 160 prac, w większości z transplantologii klinicznej, w tym immunosupresji. Członek *Transplantation Society*, *European Association for Organ Transplantation* i innych towarzystw naukowych, organizator krajowych sympozjów na temat immunosupresji w przeszczepianiu narządów, autor popularnych i szeroko stosowanych protokołów immunosupresji po transplantacji narządów.

**Podobno na wchłanianie leku ma wpływ również sposób odżywiania się danej osoby.**

Przykładowo – producent jednego z generyków cyklosporyny zaleca w ulotce dołączonej do opakowania preparatu utrzymanie niezmiennego trybu życia przez cały okres leczenia, aby zapewnić stałe stężenie leku we krwi. Cały okres leczenia to w wypadku transplantacji oznacza często do końca życia. Trudno sobie wyobrazić, że zachowuje pan niezmienną dietę, nawet jeśli do końca życia pozostaje tylko kilka lat. Z podobnego powodu została wycofana z rynku w Stanach Zjednoczonych cyklosporyna generyczna – SangCya. Okazało się, że biodostępność preparatu SangCya była znacznie mniejsza od preparatu Sandimmun Neoral, jeśli preparat SangCya popijano sokiem jabłkowym. Gdy się o tym dowiedziano lek, który przecież został zarejestrowany w Stanach zgodnie z obowiązującymi kryteriami biorównoważności, został natychmiast wycofany. Przytoczone przykłady wskazują, że generyki cyklosporyny nie są identyczne z preparatem Sandimmun Neoral, ponieważ w przypadku Neoralu nie ma żadnych ograniczeń co do diety. Widać zatem, że trzeba dyskutować na temat kryteriów rejestracji generyków cyklosporyny. Zarówno przedawkowanie, jak i podanie niepełnej dawki może mieć poważne konsekwencje dla pacjenta.

**Jeżeli doszło nawet do wycofania z rynku amerykańskiego zarejestrowanego już tam generyku SangCya, to dlaczego nikt nie domaga się zaostrzenia kryteriów rejestracji generyków cyklosporyny stosowanych w transplantologii?**

Ależ transplantolodzy domagają się tego! Problem pojawił się w 1998 roku i opracowano nawet białą księgę dotyczącą tego problemu. W Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii specjaliści domagają się od władz zmian kryteriów rejestracji leków należących do tzw. grupy o krytycznym znaczeniu dawki, których nie można zastępować innymi, a wśród nich generyków cyklosporyny. Ostatnio 14 wybitnych specjalistów w dziedzinie transplantologii i farmakokinetyki z Ameryki Północnej i Europy opracowało w tej sprawie konsensus, który został opublikowany w czasopiśmie *Clinical Therapeutics*. Twierdzą oni wyraźnie, że biorównoważność oznaczona dla osób zdrowych nie jest odpowiednia dla leków dla osób ciężko chorych i że lekarz jest odpowiedzialny za wybór postaci leku. Oba dokumenty, i biała księga, i konsensus domagają się od lekarza, aby nie reprezentował interesów żadnej firmy, a interes pacjenta. Jeżeli chce zmienić leczenie immunosupresyjne, to powinien zebrać wszelkie dostępne informacje i o wszystkich konsekwencjach zmiany, nie tylko o niższej cenie leku, powinien ze szczegółami poinformować pacjenta.

**Generyki cyklosporyny znajdują się na rynku już od 5 lat, a więc na pewno są też wyniki klinicznych prac porównawczych tych generyków z Neorałem.**

Są takie prace, ale na małych grupach pacjentów i dotyczą niektórych generyków. Pokazują one, że zastąpienie Neoralu generykiem jest względnie bezpieczne, ale u chorych stabilnych, którzy przedtem przez 2 lata byli na Neoralu. Inaczej wyglądają wyniki badań pacjentów, którym podano generyk zaraz po przeszczepie nerki. Na ostatnim kongresie ATC w Waszyngtonie prof. Dawid J. Taber prezentował wyniki porównawcze pacjentów po przeszczepie nerki leczonych Neorałem i Gengrafem. I co się okazało? Potwierdzone biopsyjnie ostre odrzucanie przeszczepu w ciągu 6 miesięcy było znacznie częstsze w grupie stosującej generyk. My również badaliśmy w klinice jeden z generyków. Okazało się, że lek jest bardzo podobny, ale wchłanianie się zdecydowanie wolniej niż Neoral. Są w końcu generyki, które jak dotąd nie przedstawiły żadnego badania klinicznego dokumentującego ich skuteczność. Przetawienie pacjenta na inny lek wymaga wielu specjalistycznych badań i jest – co tu ukrywać – ryzykowne.

**Czy nie można chociaż stosować naprzemiennie różnych form cyklosporyny, oryginalnej i generycznych?**

W żadnym wypadku. Mogłoby to spowodować nieprzewidywalne efekty we wchłanianiu leku, a to jest potencjalnie niebezpieczne. Przetawienie na generyczną cyklosporynę można prowadzić jedynie pod ścisłym nadzorem lekarza transplantologa, przy częstym monitorowaniu stężenia leku i innych istotnych parametrów. Zamiana leku wymaga więc sporej odwagi od lekarza, i od pacjenta. I może rzutować na wzrost kosztów terapii.

**Generyki są tańsze, a więc koszty leczenia będą niższe.**

Akurat, o ile wiem, w przypadku cyklosporyny producent preparatu oryginalnego obniżył cenę tak, że koszt leku zarówno dla pacjenta, jak i budżetu NFZ jest taki sam, jak generyków. A jeżeli zwiększy się dzięki nim – jak dowodzą wspomniane badania – liczba epizodów ostrego odrzucania przeszczepianych nerek?! Przecież są one ważne dla długoletniej prognozy przeżycia chorego. Jak pokazują badania przeprowadzone w Szwecji, po 5 latach u 20 proc. pacjentów po przeszczepie nerki wystąpił odrzut narządu. A każdy odrzut to konieczność dodatkowej hospitalizacji i podawania nowych leków. Gdzie więc tu mamy oszczędności?!

**Dziękuję za rozmowę.**

Andrzej Nulecki