

ДЖЕНЕРИКИ СТАТИНОВ: ВСЕ ЛИ ТАК ПРОСТО С ДОКАЗАТЕЛЬСТВОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ?

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.П. Кутишенко^{1,2}, В.П. Воронина¹, М.Л. Гинзбург^{1,3}, А.Ю. Суворов¹

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;

³МУЗ Люберецкая районная больница № 2

Контакты: Сергей Юрьевич Марцевич SMartsevich@gnicpm.ru

Цель исследования — проанализировать результаты выполненных и опубликованных в России к настоящему моменту контролируемых клинических исследований по прямому сравнению дженериков статинов соответствующим оригинальным препаратам.

Материалы и методы. В анализ были включены 5 исследований, опубликованных в издаваемых в Российской Федерации рецензируемых медицинских журналах, целью которых было прямое сопоставление клинической эффективности дженерика и соответствующего оригинального препарата из группы статинов. Для оценки степени соответствия оригинального препарата и дженерика использовалась разработанная ранее система качественной оценки, включавшая раздельное сопоставление двух препаратов по эффективности и безопасности. Кроме того, при анализе эффективности статинов отдельно оценивалось влияние препаратов на липидный спектр. Отдельно были проанализированы результаты рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН у больных со стабильно протекающей ИБС, в котором сравнивалась терапия в целом. Обязательным компонентом терапии в одной группе больных был оригинальный статин, в другой — дженерик. В этих двух группах больных сравнили частоту достижения фиксированных цифр холестерина липопротеидов низкой плотности.

Результаты. Критериям рандомизированного исследования, в котором проводилась оценка качества рандомизации, эффективности, безопасности и приверженности терапии, отвечали 5 исследований (в 4 изучались препараты симвастатина, в 1 — аторвастатин). Из 4 дженериков симвастатина только для 2 зарегистрировано полное соответствие по выраженности гиполлипидемического эффекта с оригинальным препаратом, у остальных — выявлены различия во влиянии на индекс атерогенности. Не все дженерики симвастатина продемонстрировали соответствие оригинальному препарату по безопасности терапии. При оценке дженерика по более строгим критериям эффективности появляется больше шансов выявить несоответствие между ним и оригинальным препаратом.

Заключение. Поскольку для группы статинов имеются доказательства возможности неполного соответствия оригинальному препарату, желательно проведение строго спланированных клинических исследований с наиболее часто используемыми дженериками статинов.

Ключевые слова: статины, сравнение оригинального препарата и дженерика, клиническая эквивалентность

GENERICS STATINS: ARE ALL SO EASY WITH EVIDENCE OF CLINICAL EQUIVALENCE?

S. Yu. Martsevich^{1,2}, N. P. Kutishenko^{1,2}, V. P. Voronina¹, M. L. Ginzburg^{1,3}, A. Yu. Suvorov¹

¹State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia;

²MUZ Lyuberetsy district hospital № 2

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aim — to analyze the results of the completed and published in Russia to date, controlled studies on the direct comparison of generic statins relevant original drug.

Materials and methods. The analysis included five studies, published in the Russian peer-reviewed medical journals, the purpose of which was direct comparison of the clinical efficacy of generic and the corresponding original statin. To assess the extent of the confirmity of the original drug and generic previously developed system of quality assessment was used, which included a comparison of two separate drugs for safety and efficacy. In addition, the analysis of the effectiveness of statins separately on the lipid profile was performed. Separately the results of randomized KARDIOKANON in patients with stable coronary artery disease were analyzed at compared treatment generally required component of it were statins. Mandatory component of therapy in a group of patients was the original statin in another — generic. In these two groups of patients we compared the frequency of fixed low-density lipoprotein cholesterol level achievement.

Results. Five studies (4 study with simvastatin drug and one with atorvastatin) answered the criteria of randomized study and quality of randomization assessment was performed, efficiency, safety, and adherence to therapy were assessed. Among 4 generics of simvastatin studies only 2 performed full conformity to the lipid-lowering effect with the original drug, the rest — revealed differences in the impact on the atherogenic index. Not all generic simvastatin demonstrated compliance with the original drug therapy safety. In assessing the generic by more rigorous criteria generics more likely appear to reveal the discrepancy between it and the original drug.

Conclusion. Because there is evidence that statin do not always perform full compliance with original drug, it is desirable to perform strictly designed clinical studies with the most commonly used generic statins.

Key words: statins, a comparison of the original and generic drugs, clinical equivalence

Препараты из группы статинов, появившиеся в клинике в начале 90-х годов XX в., в настоящее время составляют основу терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом. Эффективность этих препаратов в отношении снижения показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и вероятности серьезных осложнений – в первую очередь инфаркта миокарда, мозгового инсульта – в настоящее время представляется абсолютно доказанной. Принципы назначения статинов находят отражение в современных клинических рекомендациях, четко регламентирующих группы больных, нуждающихся в назначении статинов, и конкретные способы назначения этих препаратов [1].

К сожалению, столь же хорошо известно, что в реальной клинической практике статины назначаются далеко не всегда, когда есть показания к их назначению [2, 3]. Так, например, в исследовании ЛИС было показано, что непосредственно перед развившимся острым инфарктом миокарда статины принимали всего 2 % больных [4]. Крайне невысокую частоту назначения статинов в нашей стране даже больным, имеющим прямые показания к их использованию, объясняют различными причинами, среди которых чаще всего называют высокую стоимость оригинальных препаратов, составляющих основу доказательной базы статинов [5, 6]. Появление воспроизведенных препаратов, или так называемых дженериков, в значительной степени решило проблему доступности статинов, однако поставило на повестку дня вопрос об их клинической эквивалентности оригинальным препаратам [7–10].

Как известно, процесс доказательства эквивалентности дженериков оригинальным препаратам достаточно строго регламентирован. В США он закреплен законодательно, в основу доказательства терапевтической эквивалентности оригинального препарата и дженерика положены результаты изучения фармакокинетической эквивалентности, или биоэквивалентности, исследований, проводимых, как известно, на здоровых добровольцах. Американская FDA считает препараты биоэквивалентными в том случае, если оригинальный препарат и соответствующий дженерик создают в крови одинаковый профиль концентрации [11]. Проведения клинических исследований для доказательства терапевтической эквивалентности при этом, как правило, не предполагается. Достаточно схожи критерии доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату, использующиеся в Европейском медицинском агентстве [12].

Несмотря на многократно высказывавшиеся утверждения, что данная система полностью гарантирует создание полноценных копий оригинальных препаратов, определенные сомнения в ее абсолютной надежности все же остаются. Даже в исследованиях, включенных в известный мета-анализ (журнал JAMA)

и сравнивавших клиническую эффективность оригинального препарата и дженерика в кардиологии, нашлось несколько исследований, не выявивших полного соответствия их эффективности [13]. Анализ российских исследований, правда, весьма немногочисленных, выявил значительно менее радужную картину в отношении клинической эквивалентности уже зарегистрированных кардиологических препаратов-дженериков [14].

Цель настоящего исследования – анализ результатов выполненных и опубликованных в России к настоящему моменту контролируемых клинических исследований по прямому сравнению дженериков статинов соответствующим оригинальным препаратам.

Материалы и методы

В анализ были включены исследования, опубликованные в издаваемых в Российской Федерации рецензируемых медицинских журналах, целью которых было прямое сопоставление клинической эффективности дженерика и соответствующего оригинального препарата из группы статинов. В расчет принимались только те исследования, в которых:

- была заявлена рандомизация;
- впоследствии было подтверждено ее качество путем сопоставления базовых характеристик основной и контрольной групп;
- оценивалась приверженность проводимой лекарственной терапии;
- присутствовала оценка безопасности проводимой терапии;
- использовался адекватный статистический анализ.

Заявленным критериям отвечали 5 исследований [15–19]. В анализ не были включены некоторые исследования, не соответствовавшие означенным выше критериям [20, 21].

Для оценки степени соответствия оригинального препарата и дженерика использовалась разработанная ранее система качественной оценки, включавшая раздельное сопоставление двух препаратов по эффективности и безопасности, подробно описанная ранее [21]. Согласно этой системе, соответствие по эффективности считалось *неполным*, если в исследовании фиксировались статистически значимые различия между оригинальным препаратом и дженериком по любому выбранному критерию эффективности. *Почти полным* считали соответствие, когда между оригинальным препаратом и дженериком не было значимых различий в показателях эффективности, однако выявлялись различия $\geq 10\%$ в частоте титрования дозы и/или перевода на комбинированную терапию. *Полным* считали соответствие, когда между оригинальным препаратом и дженериком не было значимых различий ни по одному из оцениваемых параметров эффективности и когда различия по частоте титрования дозы и/или перевода на комбинированную терапию были менее 10 %.

Кроме того, при анализе эффективности статинов отдельно оценивалось влияние препаратов на липидный спектр. Если фиксировались различия во влиянии оригинального препарата и его дженерика на соотношения между липидными фракциями, что выражалось в различном влиянии на индекс атерогенности, то считалось, что между препаратами имеются качественные различия.

Соответствие по безопасности считалось *неполным*, если выявлялись статистически значимые различия в частоте нежелательных явлений (НЯ), либо если при применении дженерика регистрировалось хотя бы одно серьезное НЯ, связанное с приемом препарата, не регистрировавшееся при приеме оригинального препарата. Соответствие по безопасности считалось *почти полным*, если различия в частоте НЯ при приеме оригинального препарата и дженерика не были статистически значимыми, однако при этом частота НЯ на фоне применения дженерика была по крайней мере на 10 % выше, чем при применении оригинального препарата. *Полное* соответствие по безопасности регистрировалось в том случае, если частота различия НЯ при применении дженерика и оригинального препарата различалась менее чем на 10 %.

Отдельно были также проанализированы результаты рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН, проводившегося у больных со стабильно протекающей ИБС [23], в котором сравнивались не конкретные препараты, а терапия в целом, в одном случае основанная на дженериках, в другом – на оригинальных препаратах. Практически обязательным компонентом этой терапии были статины, в частности аторвастатин. Соответственно, одна группа больных получала оригинальный аторвастатин, другая – дженерик. В двух группах больных сравнили частоту достижения фиксированных цифр холестерина липопротеидов низкой плотности в 2,5 ммоль/л и в 1,8 ммоль/л.

Результаты

Из 5 рандомизированных клинических исследований, отвечавших описанным выше требованиям,

в 4 изучались препараты симвастатина, в 1 – препарат аторвастатина. При анализе эффективности из 4 изученных дженериков симвастатина только 2 продемонстрировали полное соответствие по выраженности гиполипидемического эффекта с оригинальным препаратом (табл. 1). Два других дженерика отличались по действию от оригинального препарата, прежде всего за счет различий во влиянии с оригинальным препаратом на соотношение между холестерином липопротеидов низкой и высокой плотности, т. е. на индекс атерогенности. Иными словами, были выявлены качественные различия между действием оригинального статина и его дженерика.

При анализе показателей безопасности лишь 2 дженерика статинов из 5, по принятым нами критериям оценки, обнаружили полное соответствие оригинальному препарату. При изучении одного дженерика симвастатина было выявлено серьезное НЯ (язвенное кровотечение), явно связанное с применением препарата, закончившееся госпитализацией.

При анализе результатов исследования КАРДИОКАНОН было отмечено, что частота достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в 2,5 ммоль/л была одинаковой в группах больных, получавших оригинальный и дженерический аторвастатин. Вместе с тем при использовании более жесткого критерия (достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в 1,8 ммоль/л или ниже) между оригинальным препаратом и дженериком проявились статистически значимые различия (табл. 2).

Обсуждение

Вопрос об эквивалентности оригинальных препаратов и их копий – дженериков – продолжает достаточно интенсивно обсуждаться до сих пор, несмотря на то, что в большинстве стран зарегистрированные дженерики полностью законодательно «уравнены в правах» с оригинальными препаратами. Тем не менее достаточно регулярно появляются те или иные объективные данные (неконтролируемые исследова-

Таблица 1. Терапевтическая эквивалентность оригинальных и воспроизведенных препаратов из группы статинов, по результатам анализа опубликованных исследований

МНН	Оригинальный препарат	Дженерик	Изучаемый показатель	Соответствие	
				по эффективности (влияние на липидный спектр)	по безопасности
Аторвастин	Липримар	Липтонорм [15]	липидный спектр	полное	неполное
Симвастатин	Зокор	Симвастол [16]		неполное (качественные отличия)	неполное
		Овенкор [17]		полное	полное
		Симвагексал [18]		полное	полное
		Симло [19]		неполное (качественные отличия)	почти полное

Таблица 2. Достижение целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в различные периоды исследования (%), по данным исследования КАРДИОКАНОН [23]

ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л					
Период времени	Исходно (1-й визит)	4 нед (2-й визит)	8 нед (3-й визит)	12 нед (4-й визит)	p (4-й визит)
Оригинальный аторвастатин	28,8	39,2	63,8	67,3	0,77
Дженерик	18,0	29,5	50,4	65,4	
ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л					
Оригинальный аторвастатин	1,7	5,1	10,4	22,7	0,002
Дженерик	1,6	6,6	9,9	9,9	

ния не в счет) о неполном клиническом соответствии оригинального препарата и его дженерика [14].

Проблема клинической эквивалентности дженериков статинов особенно актуальна. Лечение этими препаратами проводится длительно (многие годы), при этом возможный результат от их приема (снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений и, в конечном итоге, показателей смертности) настолько значим, что любая степень несоответствия, выявленная в краткосрочных исследованиях, по-видимому, может вызвать совсем не тот эффект, который был получен при использовании оригинального препарата в рандомизированных контролируемых исследованиях.

В связи с этим не может не настораживать зарегистрированное для некоторых дженериков симвастатина несоответствие во влиянии на липидный спектр в сравнении с оригинальным препаратом, различия во влиянии на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и, соответственно, на индекс атерогенности. Возникает вопрос, можно ли ожидать от подобного рода дженериков такого же влияния на отдаленный результат, в частности на показатели смертности, какое продемонстрировал оригинальный симвастатин, например в исследовании 4S [24]? Интересно, что все эти дженерики имели данные биоэквивалентности и формально считались терапевтически эквивалентными оригинальному препарату.

Вместе с тем следует отметить, что другие дженерики симвастатина, изученные в аналогичных условиях, проявили полное соответствие оригинальному препарату по влиянию на липидный спектр, по крайней мере в течение того срока, когда проводилось исследование.

Примером может служить отечественный препарат овенкор, доказавший полное клиническое соответствие оригинальному препарату симвастатин в строго спланированном рандомизированном исследовании у больных, имеющих прямые показания к назначению статинов [17].

Отдельно следует сказать о выявленных в некоторых исследованиях (но не во всех) различиях в безопасности оригинальных препаратов и дженериков. Особенно настораживает, что для некоторых дженериков симвастатина были выявлены побочные эффекты, не зарегистрированные для оригинального препарата (например, язвенное кровотечение при применении симвастола), что наводит на мысль, что за эти побочные действия отвечает не сам препарат, а вспомогательные вещества, имеющиеся в составе дженерика.

Достаточно интересный вывод получаем и из результатов исследования КАРДИОКАНОН: чем более жесткие требования предъявляются к дженерику, тем больше шансов выявить несоответствие между ним и оригинальным препаратом. В достижении более строгих целевых цифр ХС ЛПНП оригинальный препарат проявил себя лучше дженерика, эти различия не были заметны при использовании более мягких критериев эффекта. Нельзя исключить в связи с этим, что различия в эффективности между дженериками и оригинальными препаратами будут проявляться в первую очередь у наиболее тяжелых больных, что, видимо, необходимо учитывать в клинической практике.

Заключение

Применение дженериков статинов, безусловно, способно решить многие проблемы практического использования статинов, в первую очередь повысить доступность терапии. Однако вряд ли мы нуждаемся в столь значительном количестве дженериков, какое имеется в реальности. Поскольку для этой группы препаратов явно существуют доказательства о возможности неполного соответствия оригинальному препарату (что было продемонстрировано в настоящей статье), представляется крайне желательным проведение с наиболее часто используемыми дженериками ограниченных (по времени и количеству включенных больных), но строго спланированных клинических испытаний. Протокол таких исследований был разработан и представлен в Рекомендациях ВНОК по рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, он был использован в целом ряде исследований по сравнению оригинальных препаратов и соответствующих дженериков [25].

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
2. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *Рос кардиол журн* 2001;(4):8–11.
3. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378(9798):1231–43.
4. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскул тер и профил* 2011;10(6):89–93.
5. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003;(3):103–4.
6. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В. Выбор дженерика с точки зрения экономической целесообразности. *Рационал фармакогер в кардиол* 2008;4(4):36–9.
7. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум* 2003;(7–8):4–9.
8. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: Помогут ли дженерики? *Рационал фармакогер в кардиол* 2006;2(2):57–60.
9. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. *Рационал фармакогер в кардиол* 2006;2(4):41–6.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестн Росздравнадзора* 2009;(4):48–51.
11. Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/ucm072872.pdf>
12. Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 London: EMEA; 2008. on: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
13. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514–26.
14. Registry of clinical controlled randomized studies performed with generics in Russia. Available on: http://cardiodrug.ru/?page_id=572. Russian (Реестр клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России. http://cardiodrug.ru/?page_id=572
15. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). *Кардиоваскул тер и профил* 2006;(6):95–106.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестн Росздравнадзора* 2009;4:48–51.
17. Воронина В.П., Толпыгина С.Н., Кутишенко Н.П. и др. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов симвастатина у больных гиперлипидемией. *Рационал фармакогер в кардиол* 2011;7(6):698–702.
18. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Сравнение эффективности и переносимости оригинального и дженерического симвастатина у пациентов с гиперлипидемией и высоким риском осложнений ишемической болезни сердца. *Рационал фармакогер в кардиол* 2008;4(5):21–7.
19. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Рус мед журн* 2003;11(19):1088–92.
20. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. и др. Фармакоэкономические аспекты применения статинов при краткосрочной гиполлипидемической терапии. *Кач клин практ* 2003;(1):46–51.
21. Мальшев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А. и др. Сравнительная гиполлипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомаск и Липримар у пациентов с гиперлипидемией. Эффект фармакогер в кардиол и ангиол 2007;(3):2–6.
22. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла. *Рационал фармакогер в кардиол* 2011;7(4):431–6.
23. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. от имени участников исследования КАРДИОКАНОН. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рационал фармакогер в кардиол* 2011;7(6):179–84.
24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–9.
25. Всероссийское научное общество кардиологов. Секция рациональной фармакогер. Рекомендации по рациональной фармакогерации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскул тер и профил* 2009; (6:прил. 4):1–56.