

ГЕНЕРИКИ В ОНКОЛОГИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДОЦЕТАКСЕЛА

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Зачастую воспроизведенные препараты-генерики отличаются как от оригинального продукта, так и друг от друга рядом физико-химических свойств, что неизбежно влечет за собой изменение (чаще всего снижение) их терапевтической активности, а в целом ряде случаев и ухудшение профиля безопасности. Рассмотрены результаты исследования, посвященного сравнительному анализу фармацевтического качества генериков доцетаксела в сопоставлении с оригинальным препаратом – Таксотером. Эти данные позволяют предположить, что замена Таксотера на фармацевтически отличающиеся от него препараты – генерики доцетаксела в той же дозе может снизить эффективность лечения и вызвать проблемы с безопасностью из-за неожиданных различий в составе этих лекарственных средств.

В России, как и во всем мире, заболеваемость злокачественными новообразованиями по-прежнему остается значимой проблемой и число онкологических больных, к сожалению, неуклонно растет. С 2000 по 2005 г. число пациентов с впервые установленным онкологическим диагнозом увеличилось на 4,6 % и составило 469 195 человек. Высокая социально-экономическая значимость злокачественных опухолей обусловлена не только многочисленностью страдающих ими больных, но и высокой летальностью, потерей трудоспособности и инвалидизацией больных. Онкологические заболевания не только затрагивают самого пациента, но и являются психологическим и экономическим бременем для членов его семьи и близких.

Согласно данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, злокачественные новообразования являются третьей по распространенности причиной смерти в России после болезней системы кровообращения и внешних причин. Средние потери лет в трудоспособном возрасте в связи со смертностью от злокачественных новообразований составляют для мужчин 8,99, для женщин – 8,48 года. Потери, связанные со смертностью населения от злокачественных новообразований, достигают более 1,6 млрд руб. условно недопроизведенного национального дохода ежегодно [1].

С учетом чрезвычайной значимости проблемы лечения онкологических заболеваний разработка инновационных противоопухолевых препаратов и изуче-

ние новых свойств уже присутствующих на фармацевтическом рынке лекарственных средств являются приоритетом в деятельности ученых и фармацевтической индустрии во всем мире. Необходимо отметить, что определенные успехи в лечении опухолей безусловно есть. Так, внедрение современных схем терапии некоторых гемобластозов позволяет достичь выздоровления более чем у половины заболевших, значительно повысили шансы на успех в лечении ряда злокачественных опухолей недавно появившиеся на рынке инновационные лекарственные средства, получаемые биотехнологическим путем.

Появление в 1990-х гг. таксанов – сначала паклитаксела, а чуть позднее доцетаксела – стало началом нового этапа развития лекарственной терапии злокачественных новообразований. Таксаны существенно изменили возможности химиотерапии, в первую очередь опухолей женской репродуктивной системы, в частности рака молочной железы (РМЖ) и яичников, при лечении которых они вошли в число наиболее популярных цитостатиков. У больных метастатическим РМЖ таксаны оказались эффективными даже при резистентности к антрациклинам, продемонстрировав сопоставимую, а в ряде случаев и более высокую, чем у них, активность в монотерапии у нелеченых больных [2].

Значение доцетаксела в химиотерапии злокачественных опухолей неуклонно растет. Кроме РМЖ и рака яичников доцетаксел как элемент химиотерапии используется при раке легкого, желудка, гормонорезистентном раке

предстательной железы, раке головы и шеи и др. [3].

С учетом высокой эффективности терапии доцетакселом, окончившегося срока патентной защиты молекулы понятен интерес различных генериковых компаний к выпуску на рынок собственных воспроизведенных препаратов доцетаксела. И в целом, глобально рассматривая проблему, такой интерес на первый взгляд можно только приветствовать; ведь, как известно из практики, появляющиеся генерики зачастую в 3–4 раза дешевле своих оригинальных собратьев, а значит, небогатые финансы государственного здравоохранения можно будет расходовать в 3–4 раза эффективнее и лечить современными препаратами значительно большее число пациентов.

И все было бы логично и правильно, если бы не одно “но”, которое всегда заставляет врачей в своей повседневной практике крайне осторожно подходить к назначению генериковых лекарств, – насколько воспроизведенный препарат сопоставим с оригиналом?

Существует ряд моментов в производстве лекарственных средств, внесение изменений в которые приводит к изменению качества конечного продукта. Так, поскольку стоимость субстанции приблизительно составляет половину себестоимости производства генериков, в целях снижения затрат ведутся поиски недорогих субстанций. Часто их качество оказывается невысоким. Причиной снижения качества препарата может быть изменение методов синтеза (различная степень дисперсности, наличие стереоизо-

меров, токсичных примесей, продуктов деградации и т. д.). К сожалению, фармакопейные статьи не отражают тонкостей в изменении синтеза: для этого необходима химико-аналитическая экспертиза субстанции. Одним из негативных факторов является и то обстоятельство, что субстанции для генериков часто производятся в странах, малодоступных для контроля, и нередко связь поставщиков с клиентами осуществляется через множество посредников или перекупщиков, которые могут иметь дело не с одним, а с несколькими производителями одной и той же субстанции.

Качество генериков зависит также от вспомогательных веществ (наполнителей, красителей, корректоров вкуса и т. д.). Требования к ним должны быть такими же, как и к активной субстанции. Основные требования касаются реологических свойств, растворимости и кинетики растворения, гранулометрической кривой, проведения тестов на стабильность и др. Любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки лекарства может существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В связи с этим в клинической практике нередко встречается развитие тяжелых аллергических реакций при приеме генерика у пациентов, которые до этого длительное время принимали оригинальный препарат без каких-либо побочных эффектов.

Большое влияние на качество лекарственных препаратов оказывают и упаковочные материалы (контейнеры), т. к. они непосредственно контактируют с лекарственным средством. При этом требования, предъявляемые к упаковочным материалам, зависят от климатических условий [4].

Таким образом, с учетом вышеуказанных моментов зачастую воспроизведенные препараты отличаются как от оригинального продукта, так и друг от друга целым рядом физико-химических свойств, что неизбежно влечет за собой и изменение (чаще всего снижение) их терапевтической активности, а порой и ухудшение профиля безопасности.

Клиническое значение копий оригинального препарата, не соответствующих стандартам качества, трудно оценить количественно, а опубликованных

доказательных данных мало. Тем не менее показано, что качество, не достигающее стандартного, может отрицательно влиять на клинические характеристики противомикробных средств [5], эритропоэтина [6, 7], антиаритмических препаратов [8, 9], а обоснованные опасения относительно замены противосудорожных средств на генерики привели к тому, что во многих странах такой подход активно не рекомендуется [10, 11].

Показано, что различия форм выпуска препаратов влияют и на их безопасность. Так, добавление этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА) в саргратим (миелоидный ростовой фактор), применяемый для уменьшения частоты инфекций у больных, получающих индукционную химиотерапию, привело к увеличению частоты спонтанных сообщений о побочных эффектах и прекращению производства модифицированной формы выпуска [12]. Поэтому важно, чтобы врачи и фармацевты хорошо знали свойства препаратов-генериков и возможности их применения в качестве альтернативы хорошо зарекомендовавшему себя оригинальному лекарственному средству.

В связи с вышесказанным безусловный интерес представляет недавно опубликованное исследование Vial J. и соавт. [13], посвященное сравнительному

анализу фармацевтического качества генериков доцетаксела в сопоставлении с оригинальным препаратом — Таксотером (Sanofi Aventis).

Данное исследование проводилось для получения информации о фармацевтических характеристиках 31 препарата — генерика доцетаксела. Препараты-генерики закупались в 14 странах Азии, Африки, Ближнего Востока и Латинской Америки. В каждом образце определяли концентрации доцетаксела и примесей (с хроматографическими пиками выше 0,05 %). Кроме того, измеряли pH водных растворов оригинального и воспроизведенных препаратов. Каждый препарат проходил всестороннюю оценку качества в ходе многоаспектного анализа желательности, основанного на концепции желательности [14] с учетом стандартов, установленных рекомендациями Международной конференции по гармонизации, а также данных в разделе по паклитакселу для инъекций Фармакопеи США, касающихся показателей содержания доцетаксела во флаконе, концентрации отдельных примесей и их суммарного содержания.

В целом генерические препараты доцетаксела отличались не только от Таксотера (Tx), но и друг от друга по содержанию как доцетаксела, так и примесей. Более двух третей проанализированных генериков содержали менее 90 % от за-

НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

WWW.PHARMPERSONAL.RU

явленного количества доцетаксела, из них треть – менее 80 %, а один генерик – менее 40 % от заявленного количества препарата. У четырех генериков разница в количестве активного вещества в нескольких флаконах была больше 5 %, что, возможно, указывало на неудовлетворительно поставленный процесс контроля заполнения.

Клинические последствия того, что пациенты получают доцетаксел в меньшей дозе, чем планируется, могут проявляться в недостаточной клинической эффективности. Доцетаксел обладает узким терапевтическим интервалом, в результате чего чрезвычайно важно вводить точную дозу. Следовательно, наличие одинакового и точного количества доцетаксела в каждом флаконе имеет большое значение. Вгупо R. и соавт. [15] показали, что кумулятивная доза доцетаксела – достоверный независимый прогностический фактор, влияющий на время до прогрессирования и общую выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого.

Помимо количества активного ингредиента на качество генерика может влиять наличие и количественное содержание примесей. Исследование Vial J. и соавт. показало, что число и содержание примесей, присутствующих в проанализированных генериках, были весьма различными и, как правило, превышали аналогичные показатели в стандартных препаратах Тх. В большей части препаратов-генериков (74 %) суммарное содержание примесей было выше 3 % и превышало их содержание в стандартном препарате Тх более чем в 2 раза.

Эти данные позволяют предполагать, что в процессе производства некоторых генериков может образовываться больше примесей, чем при производстве Тх, и/или что генерические препараты более подвержены деградации. Восемь типов примесей, которые в допустимых концентрациях присутствуют в стандартных образцах Тх, также обнаруживались в препаратах – генериках доцетаксела; три из этих примесей в количестве выше 0,5 % присутствовали в одной-двух третях этих генериков, что в несколько раз выше допустимых значений. Многие примеси, отсутствующие в стандартных образцах Тх, в генериках обнаруживались в количестве выше 0,05 %.

Хотя идентификация этих примесей не входила в задачу данного исследования, присутствие неидентифицированных примесей с содержанием более 0,1 % в препаратах – генериках доцетаксела может означать, что они не соответствуют рекомендациям ICH (International Conference on Harmonisation) [16, 17].

В исследовании выявлены значительные расхождения pH водных растворов 31 препарата-генерика. Одним из возможных объяснений этих расхождений является то, что генерики отличались от Тх не только содержанием активной субстанции и примесей, но и вспомогательными веществами. Поскольку хорошо известно, что pH влияет на стабильность доцетаксела [18], колебания этого параметра могут еще больше влиять на безопасность препарата, увеличивая содержание продуктов деградации во флаконе.

Принимая во внимание множество параметров, подлежащих измерению, глобальная оценка качества препарата-генерика сложна. Генерик может удовлетворять одному критерию, например содержанию активного вещества, но быть абсолютно неудовлетворительным в отношении других критериев, например по содержанию примесей.

При проведении суммарной оценки качества препаратов – генериков доцетаксела следует также учитывать три типа критериев качества, которые изучались в этом исследовании:

- содержание препарата;
- суммарное содержание примесей;
- наличие неприемлемого уровня конкретной примеси.

Однако просто по результатам определения двух или более отдельных показателей трудно делать окончательные выводы. Анализ желательности – это многоаспектный метод принятия решений, основанный на расчете функции индивидуальной желательности с учетом требований к каждому параметру, что позволяет трансформировать результаты по разным показателям на одной шкале. Такой подход широко используется в ситуациях, требующих оптимизации ряда параметров. В данном исследовании применение анализа желательности позволило выполнить глобальную оценку качества проанализированных образцов в отношении нескольких стандартов.

В настоящем исследовании показа-

тели желательности, основанные на содержании доцетаксела, отдельных примесей и суммарном содержании примесей, легли в основу глобальной оценки качества генериков и Тх. При проведении этого анализа оказалось, что все препараты – генерики доцетаксела, кроме трех, абсолютно не удовлетворяют критериям спецификации. По этой причине с аналитической точки зрения 90 % проанализированных препаратов – генериков доцетаксела не удовлетворяли заранее определенным критериям качества. Более того, ни один из генерических препаратов доцетаксела не имел одновременно как сходного с Тх состава, так и стабильности при хранении при температуре от 8 до 25 °С.

Необходимо учитывать некоторые ограничения данного исследования. Поскольку в некоторых частях света препараты – генерики доцетаксела еще не появились на рынке, это исследование нельзя считать по-настоящему глобальным. Однако ассортимент использованных образцов был максимально широким на момент проведения исследования. Результаты этой работы относятся только к проанализированным образцам и не должны экстраполироваться на другие препараты – генерики доцетаксела. Тем не менее они совпадают с данными других исследований, посвященных качеству генерических копий оригинальных препаратов [19–22].

Данный анализ представляет собой первый важный шаг в оценке фармацевтического качества препаратов – генериков доцетаксела, однако его ограничивает тот факт, что большинство примесей осталось неидентифицированным. Дальнейший анализ этих примесей с помощью таких методик, как масс-спектрометрия, был бы весьма информативным для оценки возможного эффекта препаратов-генериков у больных. Столь подробный анализ не входил в задачи данного исследования, в центре внимания которого была большая группа генериков, но не выделение конкретных примесей в небольшом числе генериков. Поскольку точная идентификация каждой примеси не проводилась, авторы цитируемого исследования не смогли установить, как эти примеси повлияют на эффективность и токсичность препаратов – генериков доцета-

ксела. По этой причине оценка клинической значимости полученных данных также не входила в задачи работы. Важно помнить, что, поскольку токсичность примесей неизвестна, их простая идентификация может оказаться недостаточной для оценки их возможной токсичности. Для полной количественной оценки этих эффектов могут потребоваться дополнительные доклинические или клинические исследования.

Таким образом, исследование Vial J. и соавт. [13] показало, что большая доля препаратов – генериков доцетаксела содержит меньше активного препарата и больше примесей, чем стандартные препараты Тх. Количество препаратов – генериков доцетаксела, которые не удовлетворяют международным критериям качества, вызывает беспокойство, особенно с учетом возможных клинических последствий того, что пациенты будут получать доцетаксел в дозе, меньше

ожидаемой. Кроме того, следует учитывать возможные клинические эффекты примесей.

Следовательно, результаты данного исследования позволяют предположить, что замена Тх на фармацевтически отличающиеся от него препараты – генерики доцетаксела в той же дозе может снизить эффективность лечения и вызвать проблемы с безопасностью из-за неожиданных различий в составе этих лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вестник российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007. Т. 18. № 2 (приложение 1).
2. Стенина М. Таксотер (доцетаксел) в адьювантной терапии рака молочной железы // Врач. 2008. № 5. С. 1–4.
3. Семенов Н.Н. Таксотер (доцетаксел): оптимальные режимы применения // Фарматека. 2006. № 18. С. 54–60.
4. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики или бренды: pro et contra // Качественная клиническая практика. 2002. № 3. С. 95–101.
5. Newton PN, Green MD, Fernandez FM, et al. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006;6:602–13.
6. Boven K, Stryker S, Knight J, et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005;67:2346–53.
7. Limaye S, Steele RH, Quin J, et al. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:530.
8. Kowey PR. Issues in bioequivalence and generic substitution for antiarrhythmic drugs (editorial). Available from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifierj3015266> [Last accessed 18 Feb 2007].
9. Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol* 2000;85:46–52.
10. Gross R. New findings in epilepsy from the 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society: an expert interview. *Medscape Neurol Neurosurg* 2006;8. Available from <http://www.medscape.com/viewarticle/549148> [Last accessed 18 Feb 2007].
11. Crawford P, Feely M, Guberman A, et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165–76.
12. Bayer Healthcare Pharmaceuticals. Important Leukine safety information: US market withdrawal and replacement for Liquid Leukine. Available from http://www.fda.gov/CDER/drug/shortages/leukine_DHCP_Instructions_Formulation.pdf [Last accessed 24 Apr 2008].
13. Vial J, Cohen M, Sassi P, et al. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24(7):2019–33.
14. Massart DL, Vandeginste BGM, Buydens LMC, et al. In: Massart DL, Vandeginste BGM, Buydens LMC, Jong SD, Lewi PJ, Smeyers-Verbeke J, editors. *Handbook of chemometrics and qualimetrics: part A*. Amsterdam: Elsevier 1997:788–90.
15. Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 2001;19:163–69.
16. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Topic Q3B (R2): impurities in new drug products, 2006, Geneva.
17. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Topic Q3A (R2): impurities in new drug substances, 2006, Geneva.
18. Kumar D, Tomar RS, Deolia SK, et al. Isolation and characterization of degradation impurities in docetaxel drug substance and its formulation. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43:1228–35.
19. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal* 2004;34:341–48.
20. Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. *Clin Drug Investig* 2005;25:135–52.
21. Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 13 countries. *Clin Drug Investig* 2000;19:293–305.
22. Trefi S, Gilard V, Malet-Martino M, et al. Generic ciprofloxacin tablets contain the stated amount of drug and different impurity profiles: a 19F, 1H and DOSY NMR analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2007;44:743–54.