

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А. Переверзев**, кандидат медицинских наук,  
**Б. Романов**, доктор медицинских наук,  
**Р. Аляутдин**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Бунятян**, доктор фармацевтических наук, профессор,  
**А. Елапов**

Научный центр экспертизы средств медицинского применения  
Минздрава России, Москва

**E-mail:** Pereverzev@expmed.ru

*Результаты патентного исследования, проведенного с целью поиска перспективных методов оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов, позволят оптимизировать сравнительную оценку параметров референтного и воспроизведенного препарата (или биоаналога).*

**Ключевые слова:** взаимозаменяемость, методы оценки, лекарственные препараты.

Увеличение расходов на здравоохранение в целом и лекарственное обеспечение в частности характерно для большинства развитых и развивающихся стран [1, 2]. В этой связи с использованием воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) появляется возможность существенной экономии расходов на систему здравоохранения [3, 4]. При этом воспроизведенные препараты обеспечивают эффективную терапию многих заболеваний — таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма, аллергические заболевания, депрессии, патология желудочно-кишечного тракта, инфекционные и кожные заболевания, ВИЧ/СПИД и многих других. Сэкономленные средства системы здравоохранения могут быть перенаправлены на приобретение более дорогих референтных и инновационных ЛП, возможно, в других условиях недоступных. Неудивительно, что системы поддержки применения воспроизведенных ЛП часто являются государственной программой [5]. Например, во многих странах к одной из таких мер относится рекомендация указывать в прописи Международное непатентованное наименование ЛП [6–9].

Вместе с тем переход с референтного препарата на воспроизведенный — задача непростая и не ограничивается рекомендацией приобретения более дешевой версии ЛП. Этот процесс имеет как психологические, так и чисто медицинские аспекты. Действительно, как врач, так и пациент должны быть уверены в адекватности замены, отсутствии дополнительных рисков, обусловленных иным составом ингредиентов ЛП. Таким образом, информация о воспроизведенных ЛП (их качестве, безопасности, эффективности, биоэквивалентности, сходстве и различиях между ними и референтными средствами) приобретает принципиальное значение. Однако, что более важно, один из существенных аспектов при выполнении замены — это доказательство того, что воспроизведенный препарат биоэквивалентен и терапевтически эквивалентен референтному.

Необходимость совершенствования системы оценки взаимозаменяемости ЛП определяется несколькими факто-

рами. Так, определение взаимозаменяемости имеет огромное значение для ЛП с узким терапевтическим индексом, таких как антиаритмические средства (например, дизопирамид), антикоагулянты (например, варфарин), противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), иммуносупрессоры (циклоспорин, сиролимус, такролимус). Другим примером могут служить препараты с модифицированным высвобождением активной субстанции (например, карбамазепин, теофиллин, дилтиазем, эуфиллин, нифедипин, морфин и оксикодон), комбинированные ЛП, содержащие >1 активного ингредиента (например, оральные контрацептивы, антацидные препараты, содержащие симетикон), ЛП с идентичной активной субстанцией, но с разными показаниями для применения (силденафил – виагра для лечения эректильной дисфункции или ревацио – для лечения легочной гипертензии), с использованием различных солей, образованием активных ингредиентов (например, амитриптилин, нортриптилин) [10–12].

В этой связи многие страны разработали собственные системы, регулирующие правила взаимозаменяемости ЛП. Одним из таких примеров является разработанное в США руководство Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, более известное как Orange Book. В Германии перечень взаимозаменяемых препаратов создается общественным профессиональным союзом G-BA, в состав которого, кроме медицинских ассоциаций, входят страховые компании врачей и пациентов. В Австралии взаимозаменяемость ЛП регулируется Schedule of Pharmaceutical benefits, где указаны терапевтически эквивалентные взаимозаменяемые комбинации.

Таким образом, в развитых и развивающихся странах взаимозаменяемость ЛП является предметом регулирования, хотя единой формы контроля за этим процессом нет.

В Российской Федерации к 2020 г. планируется реализовать программу импортозамещения воспроизведенными препаратами отечественного производства. В связи с этим возникла необходимость разработки концептуальных принципов определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения [13].

Отсутствие законодательных основ данной проблемы восполнено принятием Федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (далее – Федеральный закон) [14, 15]. Тем не менее остается нерешенной разработка современной системы определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения.

Взаимозаменяемым, согласно Федеральному закону и рекомендациям ВОЗ, считается ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП (впервые зарегистрированного в России ЛП, эффективность и безопасность которого доказана на основании результатов доклинических и клинических исследований, проведенных в соответствии с требованиями современного российского законодательства) и эквивалентным ему качественным и количественным составом действующих веществ, составом вспомогательных веществ, лекарственной формой, идентичными способами применения и путем введения [2, 16].

#### ПОРЯДОК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЗАИМОЗАМЕЯМОСТИ ЛП

Согласно Федеральному закону, взаимозаменяемость ЛП определяется в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, на основании следующих 6 параметров [14]:

- эквивалентность (для биоаналоговых (биоподобных) ЛП – сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;
- эквивалентность лекарственной формы;
- эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ;
- идентичность пути введения и способа применения;
- отсутствие клинически значимых различий при исследовании биоэквивалентности или отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности при исследовании терапевтической эквивалентности;
- соответствие производителя ЛП требованиям надлежащей производственной практики.

Сравнение параметров взаимозаменяемости будет проводиться комиссией экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при государственной регистрации ЛП либо при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье, на уже зарегистрированный в Российской Федерации ЛП [14, 15].

#### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕЯМОСТИ ЛП

По мнению авторов, ключевым моментом при оценке взаимозаменяемости ЛП является оценка их терапевтической эквивалентности либо биоэквивалентности. Это связано с тем, что при положительном результате сравнения референтного ЛП с воспроизведенным (или биоаналогом) по этому показателю, возможная вариабельность 3 других параметров (фармацевтической субстанции, лекарственной формы, вспомогательных веществ) не может быть препятствием для признания ЛП взаимозаменяемым [14], а остальные 2 параметра сравнения (идентичность способа применения и условия производства) не являются вариабельными.

С целью установления существующих методов оценки терапевтической эквивалентности и биоэквивалентности ЛП, которые могут быть применены при определении взаимозаменяемости ЛП, было проведено патентное исследование, включавшее анализ уровня техники (любых сведений, ставших общедоступными в мире до даты приоритета изобретения) по данной тематике.

В результате исследования было обнаружено всего 2 патента (международная заявка WO2003/0025320 – Methods of evaluating and making biologics, и международная заявка WO2014099636 – Liquid formulations for an anti-TNF alfa antibody), в которых описаны методы оценки степени подобности исследуемого и референтного ЛП биологического происхождения, основанные на анализе предварительно определенных параметров (например, значений pH и др.).

Эти методы могут применяться для подтверждения сопоставимости ЛП биологического происхождения, но не могут быть использованы для оценки терапевтической эквивалентности и биоэквивалентности ЛП, полученных химическим способом, для которых выбор того или иного метода, по мнению зарубежных авторов [17], зависит от ряда факторов, включающих свойства как фармацевтической субстанции, так и самого фармацевтического продукта.

Проведенный анализ информации показал, что в настоящее время наиболее часто используемым методом оценки биоэквивалентности ЛП, полученных химическим способом, являются сравнительные фармакокинетические исследования.

Этот метод исследования не имеет патентной защиты и применяется, когда возможно определение концентрации веществ в исследуемой биологической жидкости (например, плазме крови). Данный метод основан на допущении, что эквивалентность объема и скорости достижения исследуемым лекарственным веществом системного кровотока обуславливает клиническую эффективность и безопасность, сходные с показателями референтного лекарственного средства, действие которого, как и большинства ЛП, реализуется только после попадания в системный кровоток. Однако данное допущение не работает в случае использования, например, ЛП для местного применения, поскольку концентрация их лекарственных веществ в плазме крови не отражает таковую в месте применения, и их биодоступность может изменяться под влиянием различных факторов.

В подобных случаях, если для подтверждения эквивалентности невозможно провести фармакокинетические исследования, зарубежные авторы рекомендуют использовать сравнительные фармакодинамические или иные клинические исследования [17], которые также не имеют патентной защиты. Необходимо особо отметить, что и фармакокинетические, и фармакодинамические исследования являются клиническими, а значит, при них в обязательном порядке применяются этические принципы, описанные в Хельсинкской декларации, и требования GCP [16].

*In vitro*-методы определения эквивалентности ЛП, по мнению *Mei-Ling Chen* и соавт. [17], могут заменить *in vivo*-методы только при определенных условиях, например, только для ЛП, представленных в различных дозировках. При этом если оценка эквивалентности ЛП проводилась в максимальной терапевтической дозе, то для меньших его доз возможно проведение вместо *in vivo*-исследований биоэквивалентности для некоторых твердых лекарственных форм немедленного высвобождения, предназначенных для приема внутрь.

Таким образом, определение взаимозаменяемости представляет собой процесс, включающий сравнение 6 параметров оценки, из которых ключевым, по мнению авторов, может быть сравнительная оценка терапевтической эквивалентности либо биоэквивалентности ЛП.

Использование представленных в статье методов оценки биоэквивалентности позволит обеспечить качественную экспертизу важнейшего параметра оценки взаимозаменяемости ЛП в рамках новой нормативно-правовой базы.

Правильные подходы в оценке взаимозаменяемости ЛП должны привести к сокращению затрат при проведении государственных закупок, повышению информированности специалистов здравоохранения и пациентов об имеющихся на рынке ЛП, а также способствовать оптимизации фармакотерапии.

## Литература

1. Godman B., Wettermark B., Bishop I. et al. European payer initiatives to reduce prescribing costs through use of generics // *GaBI J.* – 2012; 1: 22–7

2. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Policy Report: Promotion of the use of generic drugs; 2012. Available at: [http://www.mhlw.go.jp/english/policy\\_report/2012/09/120921.html](http://www.mhlw.go.jp/english/policy_report/2012/09/120921.html)

3. Andersson K., Bergstrom G., Petzold M. et al. Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals // *Health Policy.* – 2007; 81: 376–84.

4. Coombes R. GPs save £400m in 2008 by increasing use of generic drugs // *BMJ.* – 2009; 338: b2044

5. European Generic Medicines Association (EGA). Ega fact sheet on generic medicines: generic medicines provide front-Line treatment for chronic illnesses & conditions. Available at: [http://198.170.119.137/doc/ega\\_factsheet-02.pdf](http://198.170.119.137/doc/ega_factsheet-02.pdf).

6. European Generic Medicines Association (EGA). Frequently asked questions about generic medicines; 2007. Available at: [http://198.170.119.137/doc/FAQ\\_generics.pdf](http://198.170.119.137/doc/FAQ_generics.pdf).

7. Godman B., Shrank W., Wettermark B. et al. Use of generics: a critical cost containment measure for all healthcare professionals in Europe? // *Pharmaceuticals.* – 2010; 3: 2470–94.

8. Sheppard A. Generic medicines: essential contributors to the long-term health of society. IMS Health. Available at: [http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Market\\_Measurement\\_TL/Generic\\_Medicines\\_GA.pdf](http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Market_Measurement_TL/Generic_Medicines_GA.pdf).

9. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Переверзев А.П. и др. Электронная система выписывания рецептов и безопасность лекарственной терапии // *Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2014; 2: 30–4.

10. Duerden M., Hughes D. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2010; 70: 335–41.

11. Ferner R., Lenney W., Marriott J. Controversy over generic substitution // *BMJ.* – 2010; 340: 3570.

12. Holmes D., Becker J., Limacher M. et al. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee // *Circulation.* – 2011; 124: 1290–310.

13. Сводный отчет о проведении оценки регулирующего воздействия (Цит. по <http://regulation.gov.ru/project/22466.html>, дата обращения – 12.01.2015).

14. Федеральный закон №429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» (Цит. по сист. «Консультант плюс», дата обращения – 12.01.2015).

15. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 22.10.2014) «Об обращении лекарственных средств» (Цит. по сист. «Консультант Плюс», дата обращения – 12.01.2015).

16. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006 (Цит. по [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/MultisourcePharmaProductsGuidelinesRegistrationRequirementsInterchangeabilityTRS937Annex7.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/MultisourcePharmaProductsGuidelinesRegistrationRequirementsInterchangeabilityTRS937Annex7.pdf), дата обращения – 12.01.2015).

17. Mei-Ling Chen. Harmonization of regulatory approaches for evaluating therapeutic equivalence and interchangeability of multisource drug products: workshop summary report // *AAPS J.* – 2011; 13 (4): 556–64.

## PROSPECTIVE METHODS OF ASSESSING DRUGS INTERCHANGEABILITY

**A. Pereverzev**, Candidate of Medical Sciences; **B. Romanov**, MD; Professor **R. Alyautdin**, MD; Professor **N. Bunyatyan**, PhD; **A. Elapov** Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia

To optimize prospective methods of evaluation of drugs interchangeability a patent research was conducted. The results of the patent research are presented in this article. The outcome of this exploration will help to optimize the process of comparative evaluation of the reference drug and generic (or biosimilar).

**Key words:** interchangeability, methods of evaluation, drugs.