

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ, БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ И ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. Соколов,
В. Кукес, академик РАН, профессор,
Н. Бунятян, доктор фармацевтических наук,
Т. Родина, А. Прокофьев,
В. Архипов, Л. Красных, Е. Сокова
Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Минздрава России, Москва
E-mail: Bunyatyan@exrmed.ru

Рассматриваются вопросы оценки соответствия генериков оригинальному препарату. Раскрываются понятия: фармацевтическая, фармакокинетическая (биологическая) и терапевтическая эквивалентность. Обсуждаются аспекты, связанные с экспертизой качества и регистрацией зарубежных и отечественных воспроизводимых препаратов в России.

Ключевые слова: воспроизведенный лекарственный препарат, препарат сравнения, терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, взаимозаменяемость.

Концепция взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) остается во многом нерешенной проблемой для систем здравоохранения большинства развитых и развивающихся стран. Создание большого количества воспроизведенных препаратов многих эффективных референтных ЛС, безусловно, является позитивным фактором для экономики национальных систем здравоохранения. Вместе с тем при решении вопроса о взаимозаменяемости ЛС выявляется ряд неясных моментов: какова процедура оценки взаимозаменяемости, являются ли воспроизведенные лекарственные препараты действительно эквивалентными, должны ли национальные регуляторные органы участвовать в оценке взаимозаменяемости? Ответы на эти вопросы в России призван дать Федеральный закон от 22.12.14 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

В соответствии с этим законом взаимозаменяемый лекарственный препарат определен как «лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав, количественный состав действующих и вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения». Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, а также количества ЛС, достигающего системного кровотока; полученные результаты позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного ЛС в определенных ле-

карственной форме и дозировке, соответствующих таковым референтного лекарственного препарата. Под терапевтической эквивалентностью понимают «достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению» [1].

Основным критерием качества воспроизводимого лекарственного препарата (генерика) является его терапевтическая эквивалентность. Подтверждением последней могут служить полномасштабные доказательные клинические испытания, однако стоимость и длительность подобных исследований практически исключают их внедрение в повсеместную практику. Во всем мире (и наша страна не является исключением) в подобных случаях проводятся исследования по биоэквивалентности генериков (ИБЭ). Они позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по значительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем в ходе полномасштабных клинических испытаний при условии их проведения в соответствии с общепринятыми в мировой практике стандартами. Стоимость подобных исследований довольно высока, но существенно ниже, чем полномасштабных клинических испытаний. Это особенно актуально потому, что в РФ процент генериков достигает 95%. В других странах этот показатель значительно меньше, к примеру, в Великобритании — не более 50%, в Японии и Германии — 30%, в США — <15%.

Замена инновационного препарата на генерик, как правило, диктуется сравнительно низкой ценой последнего. Однако надо иметь в виду, что меньшая цена генерика не всегда является гарантией снижения стоимости лечения. При оценке стоимости лечения генериком и ожидаемой экономии при его использовании необходимо ориентироваться на уровни показателей реальной клинической эффективности и безопасности: стоимость единицы эффекта, стоимость равнозначного эффекта, расчет зависимости «доза—эффект», затраты на лечение побочных эффектов, которые должны быть сопоставлены с показателями для оригинального препарата. Это обусловлено комплексом проблем: качеством проведения сравнительных ИБЭ, а также применяемых в качестве активного вещества соединений, наполнителей лекарственных форм, количества обнаруженных микропримесей (и, следовательно, возможными нежелательными реакциями), осуществлением производства лекарств в соответствии с теми же или сравнимыми фармакопейными и другими соответствующими стандартами.

Чтобы воспроизводимый препарат был качественным, он должен соответствовать фармакопейной статье и производиться по стандартам Качественной производственной практики (Good Manufacturing Practice) — GMP, т.е. в высоковоспроизводимых условиях, что будет гарантировать воспроизводимость состава ЛС от серии к серии [2]. Основой для адекватной замены инновационных лекарств может служить доказанная терапевтическая эквивалентность. В работе С.Л. Плавинского [3] подробно рассмотрены проблемы, связанные с активными компонентами (производство и контроль качества), с определением биоэквивалентности (ширина приемлемого диапазона различий, при котором препараты считаются эквивалентными; показатели, которые учитываются при определении эквивалентности), проблемы, связанные с «неактивными» компонентами лекарственного вещества и др.

Общепризнано, что основой для регистрации генерика являются качественно проведенные рандомизированные исследования биоэквивалентности [4–6]. При этом исследования по сравнительному изучению близких по действию ЛС должны быть максимально стандартизированы. В работе В. Davit и соавт. [7] оцениваются подходы к проведению ИБЭ в разных странах (Австралия, Бразилия, Канада, Китай, Тайвань, Европейское сообщество, Япония, Мексика, Сингапур, Южная Корея, Швейцария, США). Даны общие взгляды и некоторые, по нашему мнению, разночтения. Важно, что при ИБЭ лекарств с переменными параметрами и препаратов с узким терапевтическим диапазоном многие склоняются к введению существенно более узких доверительных интервалов – ДИ (вместо общепринятых 0,80–1,25 предлагается ДИ 0,90–1,11). Думается, введение такого диапазона существенно повысило бы качество генерика и во многом помогло решить проблему взаимозаменяемости препаратов для данных ЛС.

Обязательным компонентом исследований по сравнительному изучению близких по действию ЛС должен быть контроль качества выполненной рандомизации. Однако даже при условии грамотно проведенных ИБЭ далеко не всегда гарантируется терапевтическая эквивалентность препаратов.

Крайне редко в мировой литературе появляются работы, в которых была бы продемонстрирована биоэквивалентность изучаемых препаратов. При оценке публикаций по биоэквивалентности препаратов для лечения артериальной гипертензии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, β -блокаторы), гиперхолестеринемии (статины), остеоартрита (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, медленнодействующие средства), идентифицированных в библиографической базе MEDLINE за 15 лет (1990–2005), не выявлено работ, где демонстрировалась бы биоэквивалентность β -блокаторов, ИАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов. Что же касается антагонистов кальция и НПВП, то есть публикации, как подтверждающие биоэквивалентность, так и не подтверждающие ее для различных средств. Это может объясняться тем, что в 90% публикаций, по данным авторов, была выявлена связь с производителем воспроизведенного препарата.

В этом же исследовании рассмотрены критерии оценки публикаций, посвященных исследованию биоэквивалентности: адекватность выбора референсного препарата и режима дозирования, достоверность методик определения активного вещества в крови, соответствие дизайна исследования предъявляемым требованиям, полнота исследования фармакокинетических параметров, адекватность статистических методов анализа. Были выработаны рекомендации по назначению воспроизведенных препаратов:

- результаты исследований оригинальных препаратов не могут быть автоматически перенесены на другой препарат с тем же действующим веществом;
- доказательством эквивалентности является только качественно спланированное и проведенное исследование;
- нужно назначать воспроизведенные препараты с доказанной эквивалентностью;
- перевод больного с одного воспроизведенного препарата на другой может привести к ситуации терапевтической неэквивалентности;

- при замене оригинального препарата с узким терапевтическим диапазоном на аналог (с доказанной эквивалентностью) следует чаще контролировать параметры эффективности и токсичности лечения;
- при множестве доступных препаратов-аналогов и отсутствии данных об эквивалентности следует отдавать предпочтение наиболее известным и хорошо зарекомендовавшим себя препаратам.

Существует мнение, что фармакокинетические параметры препарата, полученные в исследовании биоэквивалентности, выполненном на здоровых добровольцах, могут существенно отличаться от таковых у больных [8]. Кроме того, при исследовании биоэквивалентности изучается действие разных доз препаратов, хотя известны факты, когда при курсовом приеме параметры фармакокинетики (по крайней мере некоторых препаратов) могут существенно меняться [9].

Далее, при изучении биоэквивалентности, как правило, не исследуют качество наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и генерике и которые могут (хотя и не должны) обладать собственной фармакологической активностью. Более того, некоторые примеси могут определять существенные побочные эффекты ЛС [4]. При проведении ИБЭ показатели концентрации одного из препаратов могут быть более вариабельными, чем у другого. Так, есть литературные данные, в которых представлены различия в фармакокинетических параметрах у молодых и пожилых пациентов. При этом, если при самом первом назначении оригинального препарата или генерика это может не иметь большого значения для пациента, то при замене оригинального препарата на генерик или переходе с одного генерика на другой можно заметить различие в эффективности или переносимости между этими препаратами, которое можно объяснить различной вариабельностью данных фармакокинетики.

Важен и тот факт, что если учет частоты и выраженности нежелательных явлений во все фазы клинических исследований оригинального лекарственного препарата строго обязателен, то при исследованиях по биоэквивалентности генерика приведение сведений о его безопасности, как правило, не является необходимым и зависит только от желания исследователей их регистрировать.

Сегодня в исследованиях биоэквивалентности крайне мало внимания уделяется качественному составу исследуемых лекарственных форм препаратов. Изучение этого вопроса не входит в основную задачу данных исследований. Особенно, по нашему мнению, это касается качества активного вещества лекарственного препарата. Притом для многих исследователей совершенно неоспоримым представляется тот факт, что качество воспроизводимых препаратов во многом определяется качеством субстанции. Так, при исследовании нескольких генериков аторвастатина было показано, что, в отличие от оригинального препарата, содержавшего активный компонент в виде молекулы в стабильной кристаллической форме, генерики содержали аторвастатин в аморфных формах.

Известно, что аморфные формы аторвастатина имеют существенно больше примесей, чем кристаллические структуры активного вещества (в 10 и более раз) [10]. После того, как было зарегистрировано значительное количество генериков, появилась необходимость в сравнительных клинических испытаниях генериков, наиболее широко представленных на фармацевтическом рынке. Такие исследования должны проводиться только после получения реальных данных по биоэквивалентности генерика.

Классификация препаратов в качестве терапевтически эквивалентных в разных странах проводится примерно одинаково. Так, в США Управление по контролю качества лекарственных и пищевых продуктов (FDA) классифицирует лекарственные препараты как терапевтически эквивалентные продукты, которые удовлетворяют следующим критериям: как разрешенные к применению по критериям безопасности и эффективности, если они фармацевтически эквивалентны, т.е. содержат одинаковые количества одной и той же активной фармацевтической субстанции и соответствуют фармакопейным или иным стандартам качества, чистоты и концентрации. Препараты являются биоэквивалентными, если они производятся в соответствии со стандартами GMP с соответствующей маркировкой. При этом важно, что концепция терапевтической эквивалентности, использовавшаяся для разработки документа под названием «Разрешенные к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности» («Оранжевая книга») [11], применяется только по отношению к лекарственным продуктам, содержащим одну и ту же активную фармацевтическую субстанцию, и не предполагает сравнение различных ЛС, используемых для лечения одного и того же состояния.

В некоторых случаях после соблюдения специальной процедуры (Citizen Petition procedure) FDA может дать согласие на указание в перечне 2 или более препаратов сравнения для генериков в одной лекарственной форме с одинаковой силой действия активного вещества. Но и в этом случае, чтобы у врачей не возникало проблем при замене одного препарата другим, FDA для каждого рецептурного генерического препарата специально указывает расширенный код терапевтической эквивалентности, соответствующий препарату сравнения.

В нашей стране не только специалистам, проводящим ИБЭ, но и практическому врачу подчас недоступны сведения о наполнителе, содержании токсических примесей и продуктов деградации, стабильности субстанции, хотя указанные параметры могут влиять на клинический результат ничуть не меньше, чем активная субстанция лекарственного препарата, поскольку вспомогательные вещества очень часто составляют основную часть фармакопейной статьи и к ним должны быть применимы те же требования и критерии качества. Поскольку любое изменение в составе вспомогательных веществ может неблагоприятно повлиять на биодоступность и вызвать токсические явления или аллергию, важно, чтобы при проведении ИБЭ в досье к препаратам предоставлялась информация о реологических свойствах, кинетике растворения (dissolution test), проведенной по нескольким точкам, и о других параметрах.

Что же необходимо, по нашему мнению, предпринять, чтобы практический врач мог заменить дорогостоящий препарат его аналогом (особенно это касается препаратов с узким терапевтическим диапазоном, обладающих значительной вариабельностью, с пролонгированным действием)?

Представляется целесообразным создание специальных подразделений и рабочих групп, которые занимались бы вопросами оптимизации процесса внедрения на государственном уровне исследований по определению биоэквивалентности препаратов и, соответственно, принимали участие в формировании фармацевтического рынка и исключении продукции, не соответствующей этому критерию качества. При этом было бы рационально ввести на федеральном уровне ежегодную практику тестирования аналитических лаборато-

рий. Такая практика может помочь выявить соответствующие учреждения, состояние материально-технической базы и кадровый потенциал которых позволяет поручить им проведение исследований по определению биоэквивалентности препаратов.

Хорошей практикой было бы проведение контрольных выборочных ИБЭ уже зарегистрированных препаратов, а также проведение предварительных сравнительных химико-фармацевтических исследований по нескольким параметрам: количественное содержание, однородность дизирования, микробиологическая чистота, количество микропримесей и процедуры сравнительной кинетики растворения, проведенной по 4–5 точкам по единым правилам. Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном и значительной вариабельностью параметров необходимо при проведении ИБЭ ввести более узкий ДИ (0,90–1,11). Для препаратов с пролонгированным действием, по нашему мнению, необходимо уделять больше внимания исследованиям C_{ss} при курсовом приеме.

Далее, у врача всегда должна быть под рукой качественная информация, в которой указывались бы не только МНН препарата, но и его фармакокинетические параметры с описанием отличий, выявленных в ходе клинических исследований, исследований биоэквивалентности с прогнозами по фармакотерапии при замене одного препарата на другой, состава данной лекарственной формы препарата с указанием возможных нежелательных явлений при применении. Для получения данных об истинной сравнительной эффективности генерика и оригинального препарата, назначаемого в различных дозах, необходимо рассчитать соотношение эффективных доз генерика и оригинального препарата.

С целью упрощения выбора адекватной терапии практикующему врачу должны быть доступны информация по терапевтической эквивалентности, а также данные по сопоставимости доз оригинальных препаратов и широко используемых генериков. Для этого было бы хорошо в окончательных отчетах о проведенных ИБЭ включать рекомендации фармакокинетики по коррекции фармакотерапии при замене инновационного препарата на исследуемый генерик.

Для этого желательно как можно быстрее организовать процесс создания информационного бюллетеня – аналога «Оранжевой книги» (FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23rd Edition, 2003), издаваемой в США [11]. В данное издание, по нашему мнению, должны регулярно включаться как дополнение (хотя бы 1 раз в месяц) результаты всех исследований биоэквивалентности и постмаркетинговых, проведенных по конкретным препаратам. Конечно, выпуск такого издания в печатном виде – достаточно дорогое удовольствие, поэтому, по нашему мнению, надо начинать с выпуска электронной версии (как это делают в США). Доступ специалистов к нему должен быть открыт. Издание должно иметь соответствующий статус, поскольку на основании этих данных регуляторные органы должны иметь право либо прекращать продажу некачественных препаратов, либо приостанавливать действие регистрационных документов.

Такое издание не должно копировать выпускаемые в настоящее время справочники по лекарственным соединениям («Видаль», «РЛС» и др.), во многом дублирующие друг друга; к тому же в них дается крайне скудная информация.

Для установления взаимозаменяемости ЛС наиболее правильным было бы проводить сравнительные рандомизированные клинические исследования по установлению экви-

валентности их терапевтического воздействия. А поскольку крупномасштабные, длительные исследования достаточно дороги, их проведение представляется проблематичным. Однако даже небольшие по объему, но правильно спланированные исследования с перекрестным дизайном с учетом суррогатных конечных точек позволяют обосновать целесообразность использования генерика в реальной клинической практике. Причем такие исследования должны проводиться только после получения реальных данных по биоэквивалентности изучаемого ЛС.

Литература

1. Федеральный закон от 22.12.14 №429 «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» // Министерство здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. URL: <http://rosminzdrav.ru/docs/mzsr/projects/1926>.

2. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use / Volume 1 — Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex).

3. Плавинский С.Л. Являются ли препараты с одним международным непатентованным наименованием (МНН) взаимозаменяемыми? Анализ международного опыта на примере циклоспоринов // Медицина. – 2013; 4: 86–108.

4. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов / М.: МЗ РФ, 2001; 24 с.

5. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human.

6. Принципы надлежащей лабораторной практики // Библиотека ГОСТов – главная [электронный ресурс].

7. Davit B., Braddy A., Conner D. et al. International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences // The AAPS Journal. – 2013; 15 (4): 974–90. DOI: 10.1208/s12248-013-9499-x

8. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. In vivo bioequivalence approaches, draft guidance. 1997. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/guidelance/1716dft.pdf>.

9. Есенова И.И., Автандилов А.Г., Петросов С.Л. Оценка эффективности применения лизиноприла у молодых мужчин с артериальной гипертензией и алиментарным ожирением // Фарматека. – 2009; 4: 61–4.

10. Верткин А.Л., Барабашкина А.В., Ткачева О.Н. и др. Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы при сохраняющейся после родов артериальной гипертонии // Рос. кардиол. журн. – 2005; 2: 55–9.

11. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 33rd (2013) [Orange Book] / United States Food and Drug Administration [официальный сайт].

THERAPEUTIC EQUIVALENCE, BIOEQUIVALENCE AND INTERCHANGEABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS

A. Sokolov, Professor **V. Kukes**, Academician of the Russian Academy of Science; **N. Bunatyan**, PD; **T. Rodina**, **A. Prokofiev**, **V. Arkhipov**, **L. Krasnykh**, **E. Sokova** FScientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

This article addresses the issues concerning assessment of generic drugs and their correspondence to original drug product. Discusses concepts such as pharmaceutical, pharmacokinetic (biological) and therapeutic equivalence. The problem of governmental regulation of quality and submission for obtaining marketing authorization for generic drug products in Russia are discussed.

Key words: generic medicinal product, reference product therapeutic equivalence, bioequivalence, interchangeability.