

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ И ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. Н. Васильев, Н. Д. Бунятян, Е. В. Гавришина, Р. Р. Ниязов, Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов¹

Обзорная статья посвящена концепции взаимозаменяемости лекарственных препаратов, разработка которой является актуальной задачей отечественной клинической фармакологии. Представлены результаты обобщения принятых за рубежом и рекомендуемых международными организациями принципов оценки взаимозаменяемости лекарственных средств синтетического и биологического происхождения, на основании анализа которых авторами предложены подходы к разработке условий успешного внедрения концепции взаимозаменяемости лекарственных препаратов в России. Обсуждается выбор оптимальных подходов к оценке терапевтической эквивалентности, биоэквивалентности, взаимозаменяемости и сопоставимости лекарственных препаратов с учетом опыта международных, зарубежных и отечественных регуляторных органов.

Ключевые слова: лекарственный препарат; терапевтическая эквивалентность; биоэквивалентность; взаимозаменяемость; оригинальный препарат; воспроизведенный препарат; биоаналог.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость обоснованной замены одного лекарственного препарата на другой у конкретного пациента возникла задолго до первого упоминания термина “генерик” (воспроизведенный лекарственный препарат) в 1938 г. в Акте о новых лекарствах Управления по пищевым продуктам и лекарствам США (Food and Drug Administration, FDA). Развитие фармацевтической отрасли в значительной степени повысило актуальность определения понятия взаимозаменяемость лекарственных средств. Одним из факторов, определяющих значимость этой проблемы для России в настоящее время, является тенденция развития преимущественно за счет импортозамещения воспроизведенных препаратов, доля которых составляет от 78 до 95 % [10]. По объему воспроизведенных препаратов Россия занимает третье место после Китая и Индии [3, 4].

При расширении фармацевтического рынка за счет привлечения воспроизведенных препаратов возникают вопросы оценки их эквивалентности и сопоставимости по качеству, безопасности и эффективности в сравнении с оригинальными лекарственными препаратами (ЛП), безопасность и эффективность которых доказана с помощью проведенных надлежащим образом доклинических и клинических исследований.

Учитывая высокую стоимость оригинальных лекарственных препаратов, вопрос оценки взаимозаменяемости имеет важное социальное и экономическое зна-

чение. Воспроизведенные ЛП, как правило, экономически доступнее оригинальных, что снижает финансовые издержки пациентов и государственного бюджета при их закупке.

В связи с этим при замещении оригинального препарата на воспроизведенный важное значение имеют доказанность соответствия воспроизведенного лекарственного препарата всем надлежащим стандартам качества, наличия эквивалентного или сопоставимого профиля безопасности и эффективности, применения тем же способом и по тем же показаниям, что и оригинальный лекарственный препарат.

Цель работы — обзор и обобщение опыта оценки терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости для медицинского применения, а также выработка рекомендаций для разработки и эффективного развития концепции системы оценки взаимозаменяемости в России.

В качестве метода исследований использован анализ нормативно-правовых документов из международных, зарубежных и отечественных документов из различных источников.

Для решения поставленной цели использованы в качестве источников информации российские, зарубежные и международные нормативные правовые документы (и их проекты), а также библиографический поиск в базе данных MEDLINE (глубина поиска — с 1966 по 2015 гг.) по ключевым словам *interchangeable*, *interchangeability*, *innovator product*, *brand medications*, *generic medications*, *generic substitution*, *biosimilar*, *bioequivalence*, *bioinequivalence*, и проекты новых нор-

¹ ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

мативных правовых актов на сайте Правительства России (по состоянию на июль 2015 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зарубежные концепции взаимозаменяемости

Во многих зарубежных странах концепция взаимозаменяемости широко развита и применяется как для лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза (истинно воспроизведенных лекарственных препаратов), так и для лекарственных препаратов биологического происхождения — биоаналогов.

В некоторых странах взаимозаменяемость не является предметом условий государственной регистрации лекарственного препарата, и органы, уполномоченные вести предрегистрационный контроль качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов, взаимозаменяемость препаратов, как правило, не определяют [6, 22].

В основе концепции взаимозаменяемости лежит модель, именуемая терапевтической эквивалентностью, под которой понимается сопоставимость по безопасности и эффективности в заранее установленных допустимых пределах.

Лекарственные препараты небиологического происхождения

Еще в 1970-х годах в США в целях ограничения растущих цен на ЛП отдельные штаты стали принимать законы об их взаимозаменяемости.

Обращения в FDA — управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) по поводу возможности замены ЛП вызвали необходимость создания перечня терапевтически эквивалентных ЛП (Orange Book, “Оранжевая книга”) и принципов подтверждения такой эквивалентности [11]. Только те ЛП, которые входили в этот перечень, могли в дальнейшем признаваться взаимозаменяемыми.

В основах законодательства Европейского союза о ЛП для медицинского применения (Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и совета от 6 ноября 2001 г. о кодексе Содружества о лекарственных препаратах для медицинского применения [8]) термин “взаимозаменяемость” и его прямое определение отсутствуют. ЕС оставил решение этого вопроса на усмотрение стран-членов этого союза [22]. Однако в настоящее время в ЕС глубоко проработан вопрос оценки терапевтической эквивалентности, который, как правило, сводится к подтверждению биоэквивалентности (часть 1 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС) ЛП, полученных путем химического синтеза, или биоаналогичности — для ЛП, содержащих в качестве действующего вещества биологическую фармацевтическую субстанцию (часть 4 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС).

Таким образом, Директивы ЕС указывают, что доказательство биоэквивалентности направлено на подтверждение терапевтической эквивалентности, а стра-

ны-члены ЕС, руководствуясь данными о терапевтической эквивалентности, в дальнейшем вправе самостоятельно решать вопросы взаимозаменяемости (замещения) одних ЛП другими.

Например, Агентство лекарственных препаратов Швеции (Lakemedelsverket) самостоятельно составляет и ведет такой перечень на основании 3 критериев: одинаковая фармацевтическая субстанция (качественный состав), одинаковое содержание фармацевтической субстанции (количественный состав), иная медицинская эквивалентность [11]. Подход к определению взаимозаменяемости Агентством лекарственных препаратов Швеции основан на концепции биоэквивалентности [21].

В Германии оценка взаимозаменяемости не проводится при государственной регистрации, признание взаимозаменяемости происходит после подтверждения биоэквивалентности, т.е. на пострегистрационном этапе. Субъектом, признающим взаимозаменяемость, являются страховые компании, больничные кассы (обычно в университетских клиниках), либо работники аптек — те, кто напрямую осуществляет снабжение и отпуск ЛП [28].

Согласно подходам Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) и FDA термины “взаимозаменяемость” и “терапевтическая эквивалентность” тесно взаимосвязаны [22, 14, 40].

Согласно подходам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) концепция терапевтической эквивалентности ЛП, полученных методом химического синтеза, т.е. воспроизведенных, основана на биоэквивалентности сравниваемых ЛП [40]. Таким образом, ВОЗ в целом рекомендует подходы, используемые в США и странах ЕС [17, 39].

Согласно подходу FDA терапевтически эквивалентными признаются те ЛП, которые удовлетворяют следующим общим критериям [11].

1. Являются фармацевтическими эквивалентами в силу:

а) идентичного содержания одинаковой фармацевтической субстанции в одинаковой лекарственной форме при одинаковом пути введения;

б) соответствия фармакопейным или иным действующим стандартам по дозировке, качеству, чистоте и подлинности.

2. Являются биоэквивалентными, т.е.:

а) в их отношении отсутствуют известные или потенциальные причины небиоэквивалентности (например, водные растворы для внутривенного введения заведомо признаются биоэквивалентными) и они удовлетворяют приемлемым стандартам *in vitro* (биовер); или

б) при наличии таких известных или потенциальных причин они удовлетворяют надлежащим стандартам биоэквивалентности (т.е. проведены исследования биоэквивалентности).

3. Их безопасность и эффективность подтверждены доклиническими и клиническими исследованиями.

4. Сопровождаются правильной (обоснованной) информацией о ЛП в его инструкции по применению.

5. Производятся в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP).

Следует отметить, что на основании этого определения можно заключить, что не всякий воспроизведенный ЛП является взаимозаменяемым по отношению к оригинальному. Это обусловлено тем, что не каждый воспроизведенный ЛП удовлетворяет 1-му критерию терапевтической эквивалентности.

1. Первый критерий. Фармацевтическая эквивалентность (и альтернативность), соответствие стандартам качества

ЛП признаются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковую фармацевтическую субстанцию (или несколько таких субстанций) в той же лекарственной форме, с тем же путем введения и совпадают по дозировке или концентрации. Фармацевтически эквивалентные ЛП удовлетворяют тем же фармакопейным требованиям или, в их отсутствие, стандартам препарата сравнения (т.е. по дозировке, качеству, чистоте и подлинности), но могут различаться по характеристикам, например форме, конфигурации риска, механизму высвобождения, упаковке, вспомогательным веществам (включая красители, ароматизаторы, консерванты), сроку годности и, в определенных пределах, информации о препарате [11, 18, 23].

ЛП признаются фармацевтически альтернативными, если они в качестве фармацевтической субстанции содержат одинаковое действующее вещество (или вещества), но представляющее собой разные соли, эфиры или комплексы действующего вещества или различаются по лекарственной форме или дозировке. Таким образом, лекарственные формы и дозировки в пределах одного действующего вещества (международного непатентованного/группировочного наименования) являются фармацевтическими альтернативами, равно как и препараты с модифицированным высвобождением, по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением, содержащими одинаковую фармацевтическую субстанцию [11, 18, 23].

Таким образом, фармацевтические альтернативы (например, фармацевтические субстанции в виде разных солей — периндоприла аргинин и периндоприла эрбумин) не признаются терапевтически эквивалентными.

Кроме того, важным аспектом при оценке взаимозаменяемости является указание на удовлетворительное качество (соответствие фармакопейным или иным стандартам) ЛП.

Следует отметить, что наличие у производителя сертификата GMP не является тем же, что и удовлетворительное качество. Требование о соблюдении принципов и правил GMP является отдельным требовани-

ем для признания терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости ЛП (см. ниже).

Таким образом, ЛП должен удовлетворять стандартам качества и производиться надлежащим образом, поскольку в некоторых случаях воспроизведенные ЛП не соответствуют требованиям о надлежащем их качестве [5].

2. Второй критерий. Подтверждение биоэквивалентности

В основе общепринятой концепции биоэквивалентности лежит тезис о том, что, если ЛП содержит фармацевтическую субстанцию, которая химически идентична и поступает в кровь и к месту своего действия с той же скоростью и в той степени (количестве), что и другого ЛП, то он эквивалентен такому ЛП и может его заменить [11, 17, 1, 7].

Согласно подходам, принятым в США [11] и странах ЕС [17], биоэквивалентность можно подтвердить с помощью следующих методов:

- 1) сравнительные фармакокинетические исследования *in vivo*;
- 2) сравнительные фармакодинамические исследования *in vivo*;
- 3) сравнительные клинические исследования;
- 4) исследования *in vitro* (биоэвейвер) [39, 18, 23, 15], в том числе сравнительный тест кинетики растворения (сравнительный профиль растворения); биоэвейвер на основании биофармацевтической классификационной системы (принадлежность фармацевтической субстанции к I или III классу по данной системе); и наличие подтвержденной корреляции *in vitro* — *in vivo*.

Выбор конкретного метода исследования зависит от места действия (точки приложения) фармацевтической субстанции (действующего вещества либо его предшественника) и способности дизайна исследования оценить и сравнить доставку фармацевтической субстанции, содержащейся в 2 препаратах, к месту действия.

Под биоэквивалентными ЛП принято понимать фармацевтически эквивалентные (или фармацевтически альтернативные) препараты, которые при исследованиях в сходных экспериментальных условиях проявляют сопоставимую биодоступность (см. ниже).

Следует отметить, что, в отличие от модели терапевтической эквивалентности, в модели биоэквивалентности фармацевтические альтернативы могут быть биоэквивалентными.

Один из возможных вариантов, при котором признается биоэквивалентность ЛП [11]:

- а) исследуемый препарат по скорости и степени абсорбции статистически несущественно отличается от препарата сравнения при однократном или многократном применении в одинаковой молярной дозе фармацевтической субстанции в аналогичных экспериментальных условиях; либо
- б) препарат по степени абсорбции несущественно отличается от препарата сравнения при однократном или многократном применении в одинаковой моляр-

ной дозе фармацевтической субстанции в аналогичных экспериментальных условиях, а отличия в скорости абсорбции от препарата сравнения запланированы, отражены в предлагаемой информации о ЛП и незначимы для достижения эффективной концентрации его в организме при длительном применении и для реализации клинических эффектов препарата. В данном случае речь идет о модели фармакокинетического исследования биодоступности.

Если описанные подходы не применимы, тогда в целях подтверждения биоэквивалентности допускается использовать другие методы исследования.

В некоторых случаях биоэквивалентность можно подтвердить с помощью *in vitro* стандарта биоэквивалентности, особенно если такое исследование *in vitro* коррелирует с данными биоэквивалентности у человека *in vivo* [38, 14].

В иных случаях биоэквивалентность также подтверждают с помощью сравнительных клинических или фармакодинамических исследований [16].

Биодоступность ЛП, не всасывающихся в системный кровоток, допускается оценивать с помощью параметров, способных отразить скорость и степень доступности фармацевтической субстанции в месте действия [2]. Биоэквивалентность подразумевает сопоставимые скорость и степень всасывания фармацевтически эквивалентных ЛП при их введении в эквивалентной дозе.

3. Третий критерий. Эквивалентность эффективности и безопасности

Взаимозаменяемость ЛП должна признаваться лишь по отношению к таким референтным ЛП, безопасность и эффективность которых подтверждена адекватными и строго контролируемыми исследованиями [36, 29] и которые были зарегистрированы на основании полного регистрационного досье.

Требования к полному регистрационному досье описаны в модулях 3 – 5 Общего технического документа [28]; они с научной точки зрения раскрывают юридические требования к подтверждению безопасности и эффективности новых ЛП, содержащиеся в Дополнении I к Директиве 2001/83/ЕС [14], а с 1 июля 2015 г. — и в Федеральном законе об обращении лекарственных средств в России.

4. Четвертый критерий. Надлежащая информация в инструкции по применению

Информация о препарате, содержащаяся в инструкции по его применению, является неотъемлемым фактором, оцениваемым при подтверждении терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости.

Инструкция по применению терапевтически эквивалентного ЛП в целом не должна отличаться от инструкции по применению референтного ЛП (ЛП сравнения) [11].

Отсутствие унифицированной с оригинальным ЛП информации (актуальной информации об опыте клинического применения) и путей решения этой пробле-

мы является одним из препятствий на пути внедрения концепции взаимозаменяемости, которое должно быть устранено при создании Минздравом России реестра типовых инструкций взаимозаменяемых ЛП, перечень которых должен быть размещен в открытом доступе с 1 января 2018 г.

В настоящее время в Российской Федерации инструкции по применению воспроизведенных ЛП во многих случаях отличаются от инструкций оригинальных ЛП и между собой [1].

Кроме того, российские инструкции по применению оригинальных ЛП могут отличаться от актуальной информации об опыте клинического применения, указанной в инструкции по применению, одобренной в стране производителя или на веб-порталах других регуляторов обращения лекарственных средств.

Подобная система обеспечения унификации информации в инструкциях по применению действующим законодательством не была предусмотрена в России до 1 июля 2015 г. За рубежом эта информация непрерывно обновляется, приводя к постоянному внесению изменений в инструкции как оригинальных, так и воспроизведенных ЛП.

До 2010 г. в России одним из инструментов обеспечения единства информации в инструкциях по применению воспроизведенных ЛП служил Государственный реестр типовых клинико-фармакологических статей, публиковавшийся в Государственном реестре лекарственных средств.

Следует отметить, что в странах ЕС аналоги типовых клинико-фармакологических статей активно используются и обеспечивают одинаковость инструкций по применению на всей его территории. К ним, в частности, относятся Core Summary of Product Characteristics (типовая инструкция по применению), а также инструкции по применению, согласованные ЕМА или Координационной группой по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре по лекарственным препаратам для медицинского применения (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human, CMDh).

Без обеспечения единства и непротиворечивости информации, содержащейся в инструкциях по применению терапевтически эквивалентных ЛП, невозможно создание системы взаимозаменяемости.

5. Пятый критерий. Соблюдение правил надлежащей производственной практики (GMP)

Введение обязательного требования соблюдения правил надлежащей практики производства ЛП (GMP) в России откладывалось неоднократно [8].

Но с 1 июля 2015 г. признание ЛП взаимозаменяемыми возможно только в случае соответствия производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики.

Соблюдение этих правил особенно актуально в отношении стран с менее строгим по сравнению с европейским и американским регулированием качества готовых препаратов и фармацевтических субстанций.

Например, в ЕС сами правила, а также их обеспечение регламентируется примерно 40 документами, занимающими в общей сложности 500 – 600 страниц [38].

При этом важно не только однократное подтверждение соответствия правилам GMP на предрегистрационном этапе, а повседневное неукоснительное соблюдение этих правил на протяжении всего пострегистрационного периода, пока рассматриваемый ЛП находится в обращении в России.

Биологические лекарственные препараты

Опыт США

В основе оценки взаимозаменяемости биологически аналогичных ЛП (биоаналоговых или биоподобных препаратов, или биоаналогов) лежит концепция биоаналогичности [21], представляющая собой разновидность терапевтической эквивалентности в отношении ЛП биологического происхождения.

Несмотря на актуальность проблемы взаимозаменяемости биоаналогов в США, FDA до сих пор не утвердило научные подходы и детальные нормативно-правовые требования к подтверждению биоаналогичности [24].

Однако такие требования, вероятнее всего, в скором времени появятся, поскольку на то есть прямое указание Конгресса США, выразившееся в принятии Закона о ценовой конкуренции лекарственных препаратов и инновациях от 2009 г. [13].

К тому же это ведомство в середине 2012 г. опубликовало проекты руководств о научных принципах подтверждения биоаналогичности [19, 36, 31].

В настоящее время дискуссия о способах оценки взаимозаменяемости биологически аналогичных ЛП касается вопросов подтверждения аналогичности качества — метод “отпечатков пальцев”, выделяются разные степени аналогичности, на основании которых предполагается предъявлять разные требования к объему доклинических и клинических исследований [32, 25, 26].

Таким образом, несмотря на возможность признания взаимозаменяемости биологических ЛП в принципе, в США в настоящее время еще не выработаны четкие критерии такого признания.

Опыт ЕС

Согласно части 4 статьи 10 Директивы 2001/83/ЕС [14]: “... если биологический лекарственный препарат, аналогичный биологическому лекарственному препарату сравнения, не подпадает под определение воспроизведенного лекарственного препарата, особенно в силу различий по сырью или различий в процессах производства между биологическим лекарственным препаратом и биологическим лекарственным препаратом сравнения, в отношении таких различий необходимо представить соответствующие результаты доклинических и клинических исследований”.

Вид и объем представляемых дополнительных данных должны удовлетворять соответствующим критериям, указанным в Дополнении I и соответствующих

подробных руководствах [33 – 35]. Прочие результаты испытаний и исследований из досье лекарственного препарата сравнения представлять не требуется (см. обсуждение вопроса полного регистрационного досье).

В обоснование упомянутого тезиса о необходимости подтверждать биоаналогичность Министерство здравоохранения Канады 21 января 2013 г. выпустило коммюнике о ЛП, содержащих ботулотоксин. Все они – Ботокс, Ксеомин, Диспорт, Миоблок – были зарегистрированы в качестве оригинальных, их биологическая аналогичность друг другу не подтверждалась, поэтому они не являются терапевтически эквивалентными (взаимозаменяемыми), что и требует отражать регулятор в инструкции по применению каждого из ЛП [27].

В отличие от терапевтической эквивалентности воспроизведенных ЛП с немедленным высвобождением, концепция терапевтической эквивалентности биоаналогов, а также липосомальных ЛП, ЛП с разным механизмом модифицированного высвобождения, ЛП для местного и наружного применения и т.п. в Европе и в США проработана недостаточно полно [22].

Тем не менее отдельные страны ЕС регулируют эти вопросы. Например, в упомянутом перечне, разработанном Агентством ЛП Швеции, помимо замещаемых (взаимозаменяемых) воспроизведенных ЛП, представлены также замещаемые биоаналоги [11].

Комиссия по оценке ЛП (Medicines Evaluation Board) — регулятор Королевства Нидерланды — считает возможным применение биоаналогов, таким образом признавая их терапевтическую эквивалентность, однако рекомендует воздерживаться от бесконтрольной замены биологических ЛП и продолжать терапию одним препаратом как можно дольше [22].

В Германии взаимозаменяемость биоаналогов и их регистрация — это 2 разные процедуры. Биоаналоги не являются автоматически взаимозаменяемыми. Подобная взаимозаменяемость признается лишь в отношении параллельно распределяемых биоаналогов, поскольку они производятся на одной площадке. В остальных случаях решающее слово о взаимозаменяемости остается за врачом [28]. Таким образом, саму взаимозаменяемость, как указывалось, признает не регистрирующий орган, а субъекты, занимающиеся снабжением лекарственными препаратами или их назначением [28].

Рекомендации ВОЗ

Подходы к терапевтической эквивалентности биологических лекарственных препаратов (биоаналогов) ВОЗ проработаны лишь на принципиальном уровне [20].

Позиция ВОЗ заключается в том, что подтверждение биоаналогичности равносильно подтверждению терапевтической эквивалентности, влекущему за собой признание взаимозаменяемости [20].

Согласно документам ВОЗ, взаимозаменяемость биологических ЛП носит в первую очередь социальную направленность; ее основной целью является равный доступ каждого человека к качественным, безопасным и эффективным ЛП [20].

Тем не менее, в отличие от ЕС, распространившего правила биоаналогичности на все ЛП, содержащие биологические фармацевтические субстанции [14], ВОЗ на сегодняшний день концентрирует свое внимание лишь на биотехнологических ЛП, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК [20].

Оценка взаимозаменяемости в России

С 1 июля 2015 г. в России предусматривается оценка взаимозаменяемости ЛП. В настоящее время разработаны законодательные определения терминов: референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, терапевтическая эквивалентность, биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), взаимозаменяемый лекарственный препарат, исследование биоэквивалентности лекарственного препарата, исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов [8, 40].

Так, под терапевтической эквивалентностью, согласно этому закону, понимается “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” [8].

ВЫВОДЫ

Анализ документов регуляторных органов показал, что ЛП небиологического происхождения признаются терапевтически эквивалентными (и впоследствии взаимозаменяемыми), если они удовлетворяют изложенным выше критериям, несмотря на возможные различия в других характеристиках, например, форме, конфигурации, рисках, механизмах высвобождения, упаковке, некоторых вспомогательных веществах (например, красителях, ароматизаторах, консервантах), сроке годности, незначимой информации о препарате (например, наличие определенных фармакокинетических сведений) и условиях хранения.

Если такие сведения значимы для лечения отдельного пациента, лечащему врачу целесообразно потребовать отпуск препарата по торговому наименованию.

Тем не менее, учитывая это ограничение, считается, что препараты, расцененные как терапевтически эквивалентные, могут заменяться с обоснованным ожиданием аналогичного профиля клинической эффективности и безопасности [11].

Кроме того, каждый зарегистрированный ЛП должен быть объектом непрерывного регуляторного наблюдения. В случае, если производители зарегистрированных препаратов нарушают одно или несколько положений требований к их качеству, безопасности и эффективности, следует предпринимать необходимые принудительные меры по прекращению нарушения, обеспечивая изъятие препарата из оборота путем добровольного отзыва, конфискации или иных принудительных мер.

Вопросы пострегистрационного обеспечения качества, безопасности и эффективности ЛП стоят наиболее остро, поскольку, несмотря на то, что по результатам экспертизы лекарственных средств регистрируются качественные, безопасные и эффективные ЛП, на пострегистрационном этапе контроль за соблюдением принципов GMP может снижаться, а процедуры фармаконадзора не выполняться.

Что касается биологических препаратов, в настоящее время разработаны определенные подходы к подтверждению их терапевтической эквивалентности, однако четкие критерии установления взаимозаменяемости все еще находятся на этапе активной разработки.

В странах ЕС, США, а также в ВОЗ подходы к определению биоаналогичности различаются, однако можно выделить основные положения, которые применимы для России:

Взаимозаменяемость биологически аналогичных ЛП (биоаналогов) и концепция биологической аналогичности тесно связаны друг с другом.

Биоаналогичность подразумевает отсутствие клинически значимых различий между биологическим ЛП и ЛП сравнения с точки зрения качества, безопасности и эффективности, подтвержденное результатами соответствующих испытаний и исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (2015), доступно на <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. А. Н. Миронов, А. Н. Васильев, Е. В. Гавришина и др., *Consilium Med.*, **02**, 78 – 84 (2014).
3. К. С. Давыдова, *Фармация*, № 3, 51 – 54 (2011).
4. К. С. Давыдова, И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес, *Вісник фармації*, № 3, 66 – 68 (2010).
5. Т. А. Денисова, Н. П. Садчикова, *Пробл. репродукции*, № 3, 117 – 124 (2010).
6. А. Н. Миронов, А. Н. Васильев, Е. В. Гавришина и др., *Ремедиум*, № 10, 8 – 17 (2013).
7. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств (2004). Доступно на <http://russia.bestpravo.ru/fed2004/data04/tex16616.htm>.
8. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (2010).
9. Федеральный закон № 429 от 22 декабря 2014 г. “О внесении изменения в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” (2014).
10. Н. В. Юргель, *Ремедиум*, № 2, 7 – 12 (2009).
11. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Orange Book] 35nd (2015); доступно на <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>.
12. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products (2003); доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>.
13. Biologics Price Competition and Innovation Act (2009); доступно на <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm215089.htm>.
14. Directive 2001 / 83 / EC of the European Parliament (2011); доступно на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf.

15. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (1997); доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>.
16. Draft Guidance on Acarbose (2015); доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM170242.pdf>.
17. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Sec. 355 New Drugs (2010); доступно на <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/>.
18. FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct / default.htm Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Part 320, Sec. 320.1 (2015); доступно на <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm>.
19. Guidance for Industry on Biosimilars (2009); доступно на <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259806.htm>.
20. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (2009); доступно на http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
21. LL. Gustafsson, Generics in Sweden (2015); доступно на <http://www.gabionline.net/Generics/Research/The-Wise-List-a-Swedish-drug-formulary> Medical Products Agency (2015); доступно на <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>.
22. T. J. de Hoog, European Medicines Agency (2011); доступно на <http://www.pharma-iq.com/regulatory-legal/articles/dia-announces-2011-2012-board-of-directors-at-dia/>.
23. Investigation of bioequivalence (2010); доступно на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
24. K. R. Karst, FDA: Law Blog (2013).
25. R. J. Mattaliano, United States Food and Drug Administration (2015).
26. M. McCamish, United States Food and Drug Administration (2015).
27. New Labelling Information for all Botulinum Toxin Products (2013); доступно на <http://www.newswire.ca/news-releases/information-update—new-labelling-information-for-all-botulinum-toxin-products-botoxbotox-cosmetic-dysport-xeominxeomin-cosmetic-and-myobloc-511865161.html>.
28. PharmActa: Quality and Standards (2015); доступно на <https://www.linkedin.com/company/%E2%80%9Cpharmacta-quality-and-standarts%E2%80%9D>.
29. Presentation and content of the dossier: Common Technical Document (2008); доступно на http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update200805/ctd05-2008_en.pdf.
30. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products (2015); доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm078749.pdf>.
31. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (2015); доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>.
32. M. Shapiro, United States Food and Drug Administration (2015).
33. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (2009); доступно на http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
34. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (2009).
35. Similar biological medicinal products (2009); доступно на <http://www.eurobio-event.com/DocBD/speaker/pdf/9.pdf>.
36. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (2015); доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>.
37. Title 21 Code of Federal Regulations, Sec. 314.126 (2015); доступно на <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=314.126>.
38. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines (2015); доступно на http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
39. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (2010); Доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>.
40. WHO Technical Report Series, № 937 (2006); доступно на http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf.

Поступила 21.09.15

THERAPEUTIC EQUIVALENCE AND INTERCHANGEABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS

A. N. Vasilev, N. D. Bunyatyan, E. V. Gavrishina, R. R. Nijazov, D. P. Romodanovskij, D. V. Goryachev, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051, Moscow, Petrovsky Boulevard, 8

The review article is devoted to the concept of interchangeability of medicinal products, the development of which is an actual problem of clinical pharmacology in Russia, and which is currently being actively discussed by the medical community and the pharmaceutical industry. The article presents the results of generalization adopted abroad and recommended by international organizations principles for the assessment of interchangeability of synthetic and biological medicinal products, based on the analysis which the authors have proposed approaches to the development of conditions for the successful implementation of the concept interchangeability of medicinal products in Russia. Discusses the selection of optimal approaches to the assessment of therapeutic equivalence, bioequivalence, interchangeability and compatibility of medicinal products taking into account international experience, foreign and local regulators.

Keywords: medicinal product; therapeutic equivalence; bioequivalence; interchangeable; interchangeability; brand medications; generic medications; generic substitution; biosimilar.