



К ВОПРОСУ О ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Дорофеев Владимир Львович

Профессор, доктор фармацевтических наук

Советник по научным вопросам, AIRM

Федеральная антимонопольная служба, 06 декабря 2012 г.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП

НЕТ ОДИНАКОВЫХ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ВСЕХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ЕСТЬ БАЗОВЫЕ ТРЕБОВАНИЯ И ЕДИНЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ РАЗРАБОТКЕ, ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ, СТАНДАРТИЗАЦИИ, ПРОИЗВОДСТВУ, КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА И ДВИЖЕНИЮ ДО ПАЦИЕНТА.

При рассмотрении вопросов взаимозаменяемости следует исходить из первичной позиции, что воспроизведенные лекарственные средства и препарат сравнения не являются терапевтически эквивалентными.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ДЖЕНЕРИКОВ НЕОБХОДИМО ДОКАЗЫВАТЬ ДЛЯ КАЖДОГО ПРЕПАРАТА КАЖДОГО ПРОИЗВОДИТЕЛЯ.



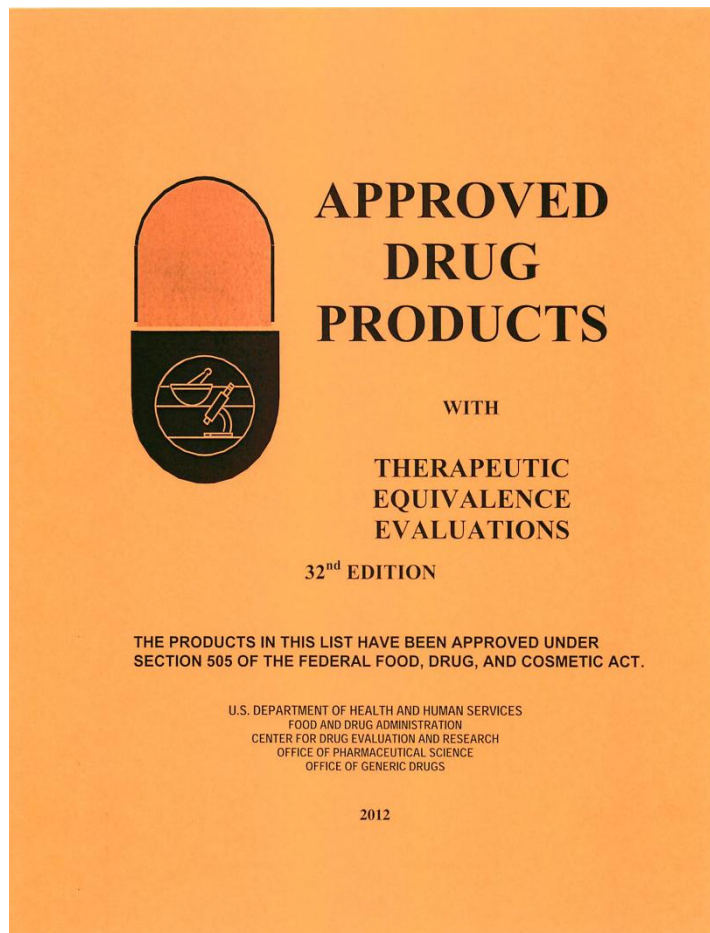
Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

FDA США (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) «ОРАНЖЕВАЯ КНИГА»

Первое издание:
Октябрь 1980 г., FDA

Использование соответствующих кодов терапевтической эквивалентности может служить ориентиром при замене одного препарата на другой и помочь, в частности, в снижении стоимости лечения.





Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

ЗАКОН ХЭТЧА-ВАКСМАНА, США, 1984

Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, «Hatch-Waxman act»

Закон «О ценовой конкуренции лекарств и продлении срока действия патентов»

Дополнил Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 1938 года касательно взаимоотношений производителей оригинальных и дженериковых препаратов.

Соломоново решение

1. Установлен период data exclusivity для оригинальных препаратов.
2. Утверждена упрощенная процедура регистрации для дженериков: не требуется проводить доклинические и клинические исследования, допускается только биоэквивалентность.

Но закон Хэтча-Ваксмана не снимает другие требования к дженерикам.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

FDA: КРИТЕРИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

1. Препараты должны быть зарегистрированы как **эффективные и безопасные**.
 2. Препараты должны быть **фармацевтически эквивалентными**, то есть:
содержать **одинаковые действующие вещества в одной дозе**, иметь **одинаковую лекарственную форму**, должны быть предназначены **для одного пути введения** и должны и должны **соответствовать фармакопейным или другим соответствующим стандартам по идентичности, чистоте и количественному содержанию**.
 3. Препараты должны являться **биоэквивалентными**.
 4. Препараты должны производиться в соответствии с требованиями **надлежащей производственной практики (GMP)**.
 5. Препараты должны иметь **соответствующую инструкцию**.
-



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Фармацевтическая эквивалентность

2. Препараты должны быть фармацевтически эквивалентными, то есть: содержать **одинаковые действующие вещества** в одной дозе, иметь одинаковую лекарственную форму, должны быть предназначены для одного пути введения и должны соответствовать фармакопейным или другим соответствующим стандартам по идентичности, чистоте и количественному содержанию.

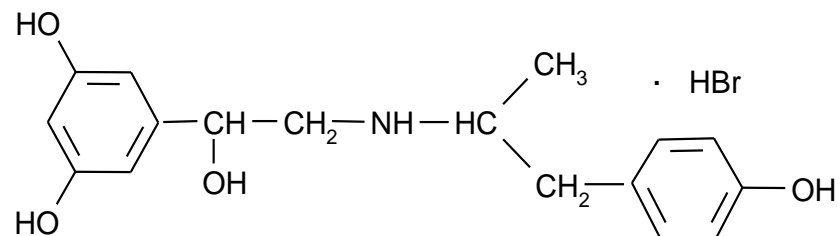
Соли, сложные эфиры (МНН сохраняется).

Химические модификации действующих веществ преследуют цели изменения растворимости, стабильности, кристалличности, размеров частиц, биодоступности и др., что в конечном итоге влияет на безопасность и эффективность препарата.

Высокомолекулярные соединения с одним МНН: молекулярная масса, структура полимерной цепи (в частности, наличие и характер ветвления), степень химической модификации и ее характер (у каких атомов эта модификация преимущественно проведена).

2. Препараты должны быть фармацевтически эквивалентными, то есть: содержать одинаковые действующие вещества в одной дозе, иметь **одинаковую лекарственную форму**, должны быть предназначены **для одного пути введения** и должны соответствовать фармакопейным или другим соответствующим стандартам по идентичности, чистоте и количественному содержанию.

Фенотерол (МНН)



Аэрозоль для ингаляций – бронхиальная астма

Раствор для инфузий – подавление преждевременной родовой деятельности



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

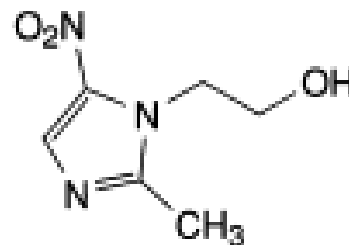
Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Фармацевтическая эквивалентность

2. Препараты должны быть фармацевтически эквивалентными, то есть: содержать одинаковые действующие вещества в одной дозе, иметь **одинаковую лекарственную форму**, должны быть предназначены **для одного пути введения** и должны соответствовать фармакопейным или другим соответствующим стандартам по идентичности, чистоте и количественному содержанию.

Метронидазол (МНН)

Таблетки для приема внутрь
Таблетки вагинальные





Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Фармацевтическая эквивалентность

2. Препараты должны быть фармацевтически эквивалентными, то есть: содержать одинаковые действующие вещества в одной дозе, иметь одинаковую лекарственную форму, должны быть предназначены для одного пути введения и должны соответствовать фармакопейным или другим соответствующим стандартам по идентичности, чистоте и количественному содержанию.

В РФ отсутствует полноценный единый стандарт качества лекарственных средств – Государственная фармакопея.





Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

Фармацевтическая эквивалентность

2. Препараты должны быть фармацевтически эквивалентными, то есть: содержать одинаковые действующие вещества в одной дозе, иметь одинаковую лекарственную форму, должны быть предназначены для одного пути введения и должны соответствовать фармакопейным или другим соответствующим стандартам по идентичности, чистоте и количественному содержанию.

Другие ПРОБЛЕМЫ с одним МНН:

Модифицированное высвобождение (фармакокинетика отличается радикально).

Современные способы доставки действующего вещества (трансдермальные ТС).

Дозированные ингаляции (отсутствие нормативной базы и оборудования по оценке респираторной фракции).



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

3. Препараты должны являться биоэквивалентными

1. Сравнительные исследования *in vivo*, в данном случае на людях:

Чаще сравнительное изучение содержания лекарственного вещества в крови, в других жидкостях, а также в органах человека после приема препаратов – фармакокинетические исследования.

Сравнительные клинические исследования – изучение эффективности и безопасности препаратов. Основной вариант для биоподобных средств.

Сравнительное изучение отдельных эффектов, вызываемых приемом лекарственных препаратов (фармакодинамические исследования).

2. Сравнительные исследования *in vitro* («в пробирке»)

с использованием приборов, позволяющих оценить высвобождение действующего вещества из препарата. Обычно – тест «растворение» (не путать с растворимостью).

Эта процедура известна как BIOWAIVER.

3. Установление биоэквивалентности без проведения исследований

Препараты по списку ВОЗ (без детализации):

растворы, порошки для приготовления растворов, газы.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

3. Препараты должны являться биоэквивалентными

Выбор препарата сравнения

- WHO Technical Report Series, No. 902, 2002. Annex 11: Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Products for Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products.
- Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 32nd ed., 2012, FDA.

Отдельные критерии оценки фармакокинетических (ADME) параметров при установлении биоэквивалентности средств с узким терапевтическим индексом (NTI).

1. В РФ отсутствует список препаратов сравнения.
 2. Нормативная база РФ по качественному проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств появилась только в 2004 г.
 3. Современные требования по ADME NTI не применяются.
-



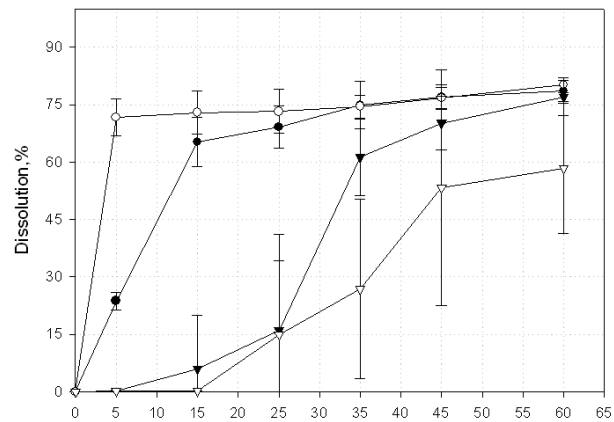
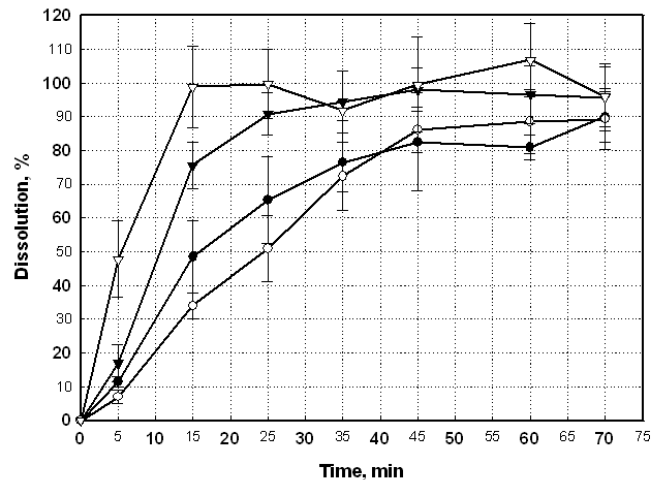
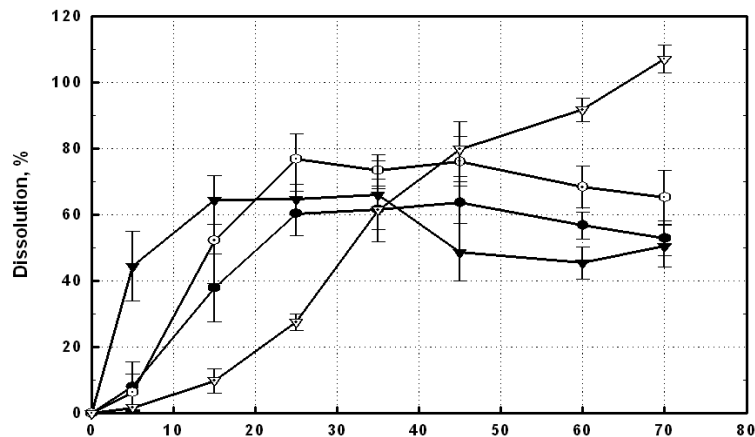
Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

3. Препараты должны являться биоэквивалентными

Должна быть доказательная база по биоэквивалентности **для всех** зарегистрированных дженериков.

Если её нет – соответствующий результат:





Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

GMP

4. Препараты должны производиться в соответствии с требованиями **надлежащей производственной практики (GMP)**.

Если лекарственные средства производятся не по стандартам GMP, они не могут быть однородными от серии к серии.

И это сказывается на всех параметрах препарата:
на качестве, эффективности и безопасности.

В РФ отсутствует обязательная к исполнению нормативная база по GMP.
Локальное производство большей части препаратов осуществляется без соблюдения требований GMP



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ПОДОБНЫЕ (BIOSIMILARS)

Biosimilars: подобны, но не идентичны инновационным биопрепаратам.

К биоподобным препаратам (biosimilars) неприменим «дженерический» подход.

В их отношении некорректно использовать словосочетание «воспроизведенное лекарственное средство».

Требуется проведение тщательных аналитических исследований и испытаний качества, а также реализация программ доклинических и клинических исследований в объеме, достаточном, чтобы **продемонстрировать высокую степень подобия инновационному биологическому препарату сравнения** с точки зрения качества, безопасности и эффективности.

Взаимозаменяемость биоподобных средств в настоящее и время в более отдаленной перспективе рассматривать **невозможно**.



Association
of International
Pharmaceutical
Manufacturers

Ассоциация
международных
фармацевтических
производителей

ПРИ НЕРЕШЕННЫХ ВОПРОСАХ

- с качеством выпускаемых лекарственных средств,
- с отсутствием доказательной базы по биоэквивалентности для всех зарегистрированных дженериков,
- с соответствием производителей правилам GMP

ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬЮ ПРЕПАРАТОВ, ОСТАЕТСЯ НЕВОЗМОЖНЫМ.

ПРИНЯТИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ (БЕЗ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА В КАЖДОМ КОНКРЕТНОМ СЛУЧАЕ) НЕВОЗМОЖНО В ПРИНЦИПЕ.