

ЧТО ТАКОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА (ДЖЕНЕРИКА) И КАК ЕЕ ДОКАЗАТЬ

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1,2*}, И.В. Вашурина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый московский государственный медицинский МГМУ им. И.М.Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1,2*}, И.В. Вашурина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый московский государственный медицинский МГМУ им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждается проблема применения дженерических препаратов в клинической практике и подтверждения их терапевтической эквивалентности. Разъясняется значимость исследований по биоэквивалентности дженерических препаратов, а также данные международной практики и нормативные акты, регулирующие эту область.

Ключевые слова: дженерический препарат, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

РФК 2011;7(2):241-245

What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it

N.P. Kutishenko¹, S.Yu. Martsevich^{1,2*}, I.V. Vashurina¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The problem of generic drugs use in clinical practice and confirmation of their therapeutic equivalence is discussed. The significance of studies on generic drugs bioequivalence, as well as details of international practice and regulations in this area is explained.

Key words: generic drugs, bioequivalence, therapeutic equivalence.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):241-245

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Введение

Проблема эффективности и безопасности препаратов-копий (воспроизведенных препаратов, дженериков) продолжает беспокоить ученых, врачей, общественность. К ней постоянно обращаются на научных конференциях и симпозиумах, в средствах массовой информации [1,2], ей посвящаются специальные научные исследования, в которых иногда участвуют тысячи больных, например исследование ОРИГИНАЛ (Оценка эффективности перевода с Индапамидов Генериков На Арифон ретард у пациентов с Артериальной гипертензией) [3]. И все это несмотря на то, что научная часть этой проблемы в основном уже давно решена в многочисленных исследованиях, а ее практическая часть нашла отражение в целом ряде нормативных документов, о которых речь пойдет ниже. Характерно, что в зарубежной научной литературе сейчас крайне редко появляются публикации, посвященные

сравнительной оценке оригинальных препаратов и дженериков, хотя совсем недавно таких публикаций было значительно больше [4].

Безусловно, определенные неясности в отношении эффективности и безопасности некоторых дженериков остаются, однако они, по нашему мнению, отражают, в первую очередь, проблемы с соблюдением тех необходимых условий, которые, по современным представлениям, обеспечивают терапевтическую эквивалентность препарата-дженерика.

Цель данной публикации как раз и заключается в том, чтобы напомнить об основных принципах оценки терапевтической эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Что такое дженерик (воспроизведенный препарат)

Как это ни покажется странным, но единого определения понятия «дженерик» до сих пор не существует: ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), FDA (Food and Drug Administration), EMEA (European Medicines Agency), министерства здравоохранения различных стран предлагают свои определения для воспроизведенного препарата, а также критерии, на основании которых дженерик можно считать терапевтически эквивалентным оригинальному препарату. В целом эти критерии совпадают, однако есть определенные различия в оценке значимости и необходимости

Сведения об авторах:

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вашурина Ирина Витальевна — аспирант отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

проведения исследований по терапевтической эквивалентности для доказательства соответствия дженерика оригинальному препарату как по эффективности, так и по безопасности.

Без сомнения, наиболее четкая, продуманная и научно обоснованная система оценки эквивалентности дженериков, отраженная в документах FDA, на сегодняшний день существует в США. В соответствии с определением FDA, терапевтическая эквивалентность устанавливается в ходе исследований фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Если сомнений в эквивалентности нет, то препарату присваивается соответствующий код, начинающийся с буквы «А», что также означает, что он может рассматриваться как возможный референсный препарат (т.е. препарат сравнения). Если данные биоэквивалентности не исключают потенциальных сомнений в отношении терапевтической эквивалентности фармацевтически эквивалентных препаратов или изучение биоэквивалентности не проводилось (например, для препаратов местного действия), то код оценки терапевтической эквивалентности начинается с буквы «В». Большинство дженериков в соответствии с данной системой кодировки, как правило, получают код «АВ» — это означает, что различия между препаратами потенциально возможны, но эквивалентность подтверждается результатами адекватно выполненных *in vitro* или/и *in vivo* исследований. Следует отметить, что проведение специальных клинических исследований, подтверждающих терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика, не предполагается [5].

ВОЗ определяет терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика (мультиисточниковый фармацевтический продукт) несколько иначе. В соответствии с требованиями ВОЗ, два фармацевтических продукта считаются терапевтически эквивалентными в том случае, если они фармацевтически эквивалентны (или являются фармацевтически альтернативными) и после введения в одинаковой молярной дозе их эффект в отношении эффективности и безопасности совершенно одинаков при одинаковом способе назначения и при одинаковых показаниях. Это должно быть продемонстрировано с помощью соответствующих исследований биоэквивалентности, таких как фармакокинетические, фармакодинамические, клинические или в исследованиях *in vitro* [6].

С точки зрения EMEA (European Medicines Agency), исследования по биоэквивалентности необходимы не только для того, чтобы продемонстрировать сходство между дженериком и оригинальным препаратом по основным фармакокинетическим показателям. Такие исследования предоставляют реальную возможность переноса данных об эффективности и безопасности, полученных для оригинального препарата, на дженерик,

при этом проведение исследований терапевтической эквивалентности не предполагается (исключение — биологические лекарственные препараты) [7].

Российский Федеральный закон (ФЗ) «Об обращении лекарственных средств» вводит понятие воспроизведенного лекарственного средства, однако входит в некоторое противоречие с документами других стран. В соответствии с ФЗ РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «при проведении процедуры экспертизы воспроизведенных лекарственных средств (к ним как раз и относятся дженерики) должна быть представлена информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности». Если говорить об исследованиях терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, то под этим термином понимается вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [8].

Относительно вопроса о подтверждении терапевтической эквивалентности сложились определенные противоречия с правилами FDA, также отсутствуют документы, определяющие порядок проведения и критерии оценки результатов таких клинических испытаний. Если обратиться к проверенным временем правилам FDA по определению терапевтической эквивалентности, то для этого должны быть в обязательном порядке соблюдены пять условий: 1) препараты должны быть признаны эффективными и безопасными; 2) они должны быть фармацевтически эквивалентными, включая соответствие по количеству активных ингредиентов, их чистоте, качеству, идентичности; 3) соответствовать стандартам биоэквивалентности при участии в исследовании не менее 24-36 добровольцев; 4) правильно промаркированы и, что не менее важно, 5) произведены в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice) [5].

Значимость исследований по терапевтической эквивалентности

Однако, несмотря на важность показателей биоэквивалентности при регистрации дженерика, результаты клинических исследований для доказательства эквивалентности сохраняют определенную значимость. В большей мере это касается аналогов фармацевтических средств биологического происхождения (т.н. биосимиляров или биодженериков). Для них исследования терапевтической эквивалентности — одно из усло-

вий регистрации. В скором времени такие препараты все чаще будут появляться на фармацевтическом рынке, поскольку сроки действия патентов на ряд оригинальных биопрепаратов (в т.ч. на низкомолекулярные гепараины) заканчиваются. В связи с этим некоторые компании, производящие или выпускающие препараты-дженерики, приступили к разработке производства биосимиляров, несмотря на то, что химическая структура и технология получения биосимиляров значительно сложнее, чем традиционных химических лекарственных средств. Поскольку биосимиляры имеют сложную трехмерную пространственную структуру, их количественное содержание в биологических жидкостях точно охарактеризовать достаточно трудно, поэтому принято считать, что для таких препаратов обычных исследований биоэквивалентности явно недостаточно. Это заставляет регуляторные органы требовать от производителей биосимиляров проведения как доклинических (токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических), так и клинических исследований (полного представления данных по эффективности и безопасности препарата), а также данных по изучению иммуногенности [9]. К препаратам биологического происхождения относятся гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, моноклональные антитела, ферменты, вакцины и препараты, созданные на базе клеток и тканей и т.д.

«Дженериковая замена»

Необходимо отметить, что различия в лечебном эффекте оригинальных лекарств и дженериков или различных дженериков между собой, в принципе, допускаются рядом международных документов. Достаточно давно был введен термин «дженериковая замена», под которой понимают отпуск лекарственного препарата, коммерческое название которого отличается от выписанного врачом, а химический состав и дозировка действующего начала идентична. В документах Всемирной Медицинской Ассамблеи делается предупреждение, что при отпуске препаратов, не полностью идентичных по химическому составу, биологическому действию или терапевтической эффективности, пациент может столкнуться с неадекватным эффектом, т.е. с побочными реакциями или с недостаточной лечебной эффективностью. В этом документе обращается особое внимание на то, что государственные службы контроля должны информировать врачей о степени химической, биологической и терапевтической идентичности препаратов, выпускаемых одним или разными производителями, а службы контроля качества, существующие на предприятиях-производителях лекарств, обязаны следить за неуклонным соответствием выпускаемых препаратов стандартам химических и биологических свойств [10].

Возникает вопрос: почему, несмотря на установленные методы контроля дженериков, на рынок нередко попадают такие из них, которые явно не полностью соответствуют оригинальным препаратам ни по эффективности, ни по безопасности, а иногда и по тому, и по другому показателю [4]? Такая ситуация, к сожалению, достаточно типична для нашей страны [11-14]. Окончательного ответа на этот вопрос пока нет, но, думается, главное заключается в нарушении тех самых принципов доклинической оценки дженериков, о которых было сказано выше. Хорошо известно, что в России стандарт GMP до сих пор не соблюдается при производстве большей части препаратов, выпускаемых в нашей стране (считается, что переход всех российских производителей лекарств на стандарт качества GMP должен произойти только к январю 2014 года), и уже одно это создает весомую причину для получения не соответствующих по качеству дженериков.

На что должен ориентироваться практический врач при выборе воспроизведенных препаратов

Возникает и более простой вопрос: что делать практическим врачам при выборе лекарственных препаратов, особенно в тех случаях, когда эта терапия является длительной и от качества которой может зависеть судьба больного, например, при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у кардиологических больных высокого риска? С одной стороны, все нормативные документы, а также экономическая целесообразность заставляют врача воспользоваться, в первую очередь, именно дженериком (если он зарегистрирован). С другой стороны, ряд четко спланированных клинических исследований (неконтролируемые исследования не в счет) свидетельствует о том, что далеко не все дженерики являются полноценными копиями. Этими фактами умело пользуются фармацевтические компании, утверждающие, что все дженерики — препараты неполноценные и, используя их, врач заведомо идет на назначение менее эффективной терапии [3].

Большинство российских специалистов, признавая изложенные выше факты, делают вывод о необходимости проведения прямых сравнительных исследований по изучению терапевтической эквивалентности с теми дженериками, которые уже зарегистрированы и чаще всего назначаются в клинике. Отделом профилактической фармакологии ФГУ ГНИЦ ПМ предпринята попытка создания реестра клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России [15].

Для решения более общего вопроса, относящегося к повседневной клинической практике и касающегося эффективности и безопасности не отдельных препа-

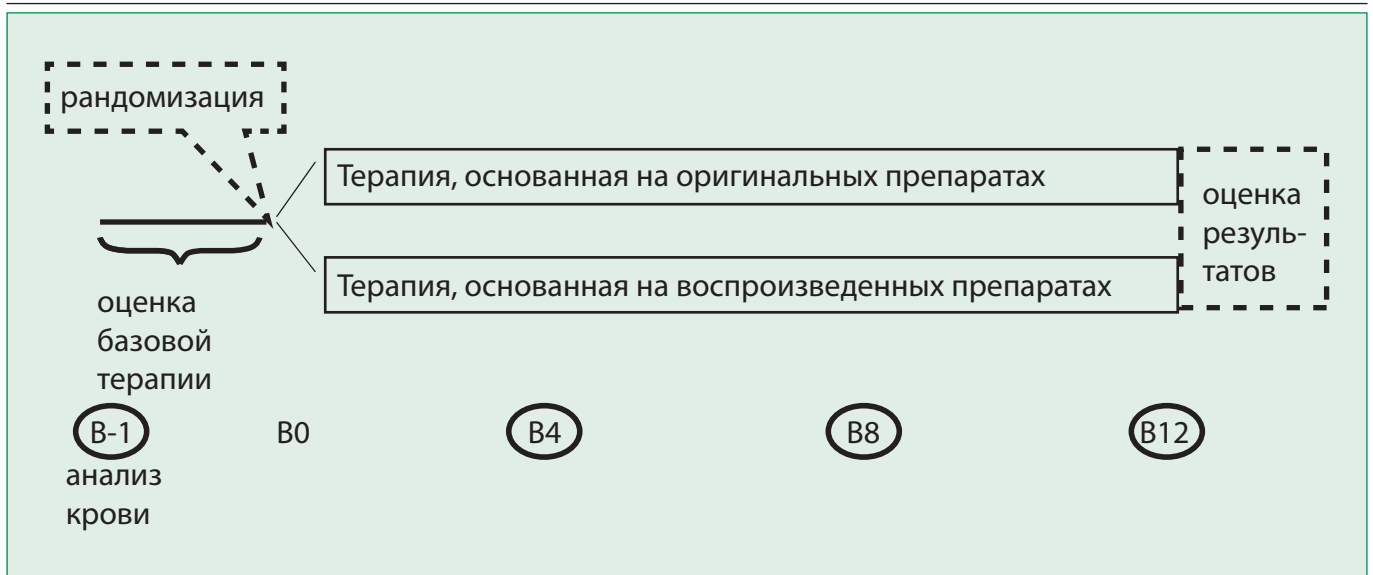


Рис. 1. Схема исследования

ратов-дженериков, а оценивающего весь комплекс имеющихся на сегодняшний день методов длительного медикаментозного лечения пациентов со стабильной стенокардией, Секцией рациональной фармакотерапии ВНОК подготовлен проект исследования КАРДИОКАНОН. Цель исследования — добиться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца с помощью комплексной терапии, основанной на оригинальных или воспроизведенных препаратах. Данное проспективное исследование будет проводиться открытым сравнительным рандомизированным методом, протокол исследования спланирован в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», 2008 г. [16] и получил одобрение локального независимого этического комитета.

В соответствии с протоколом планируется сформировать две группы пациентов (всего 120 человек). 1-я группа (60 человек) — пациенты, получающие терапию для лечения стабильной стенокардии, основанную на оригинальных препаратах; 2-я группа (60 человек) — пациенты, получающие терапию, основанную на воспроизведенных препаратах производства компании ЗАО «Канонфарма продакшн», рандомизация будет проводиться методом случайных чисел (рис. 1).

Для выполнения поставленной задачи будут использоваться оригинальные препараты, необходимые как для улучшения прогноза основного заболевания, так и для снятия его симптомов, а также аналогичные воспроизведенные препараты российской фармацевтической компании-производителя ЗАО «Канонфарма продакшн»: антитромбоцитарные (аспирин и/или клопидогрел); ингибиторы АПФ (эналаприл); бета-адреноблокаторы (бисопролол); гиполипидемические

(аторвастатин), антагонисты кальция (амлодипин), препараты метаболического действия (триметазидин) и диуретики (индапамид ретард). Ранее проведенные исследования биоэквивалентности препаратов компании ЗАО «Канонфарма продакшн», которые будут применяться в данном исследовании, продемонстрировали высокую степень соответствия оригинальным препаратам. В ходе исследования эффективность комплексной терапии будет определяться частотой достижения целевых показателей артериального давления ($AD < 130/80$ мм рт.ст.), частотой сердечных сокращений ($ЧСС = 55-60$ в мин в покое или до 50 в мин при удовлетворительной переносимости приема бета-адреноблокаторов), достижением целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности ($ХС ЛПНП < 70$ мг% или 1,8 ммоль/л). Конечно, на такой эффект можно рассчитывать только при назначении качественных лекарственных препаратов.

Заключение

Таким образом, с одной стороны, нет никаких оснований сомневаться в том, что создание дженерика — полной копии оригинального препарата — дело абсолютно возможное. Однако те или иные отклонения при разработке и производстве дженерика могут отразиться на его качестве. В идеале эти отклонения должны фиксироваться всей системой доклинического контроля, однако на практике, по-видимому, не всегда эта система четко соблюдается, что и приводит к появлению не полностью эквивалентных дженериков. В таких случаях единственным способом подтверждения качества дженерика является проведение методически грамотно спланированных сравнительных клинических испытаний изучения терапевтической эквивалентности. С другой стороны, с дженериками, подтвердившими

свое полное соответствие оригинальным препаратам по показателям биоэквивалентности и производящимися в соответствии со стандартом GMP, вполне реально проведение исследований по оценке комплексного фар-

макологического воздействия на снижение риска ССО в сравнении с оригинальными препаратами. Результаты таких исследований позволят более точно ответить на вопрос о рациональности данного вмешательства.

Литература

- Martsevich S.Yu. Copies of the drugs, as well as copies of the art, are different. AIF-Zdorov'e 2010; 26: 3. Russian (Марцевич С.Ю. Копии лекарств, как и копии в искусстве, бывают разными. АИФ-Здоровье 2010; 26: 3).
- Martsevich S.Yu. Pills for a replacement. What makes cheaper drugs from expensive. AIF-Zdorov'e 2011; 8: 35. Russian (Марцевич С.Ю. Таблетки на замену. Чем отличаются дешевые лекарства от дорогих. АИФ-Здоровье 2011; 8: 35).
- Karpov Yu.A., Nedogoda S.V., Kislyak O.A. et al. The ORIGINAL program – main result. Kardiologia 2011; 3: 36-41. Russian (Карпов Ю.А., Недогода С.В., Кисляк О.А., и др. Основные результаты программы ОРИГИНАЛ. Кардиология 2011; 3: 36-41).
- Johnston A., Staylas P., Stergiou G. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacol 70: 3; 320-334.
- Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2010. Available on: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf>
- Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev. Geneva: WHO; 2005. Available on: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109Rev1_Waive_in_vivo_bioequiv.pdf
- Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 London: EMEA; 2008. on: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
- Federal Law of 12 April 2010 N 61-FZ "On the circulation of drugs." Available on: <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=105700>. Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". Доступно на: <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=105700>).
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. London: EMEA; 2006. Available on: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
- World Medical Association Statement on Generic Drug Substitution Adopted by the 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989 and rescinded at the WMA General Assembly, Santiago 2005. Available on: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/20archives/d9/index.html>
- National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available on: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Russian Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>
- Iakusevich V.V. Qualitative drug: what should it look like? Rational Pharmacother Cardiol 2006; 4: 41-46. Russian (Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006; 4: 41-46).
- Revel'skiy I.A. Way of comparative physiological assessment of pharmaceutical substances and preparations on their basis. Vestnik Roszdravnadzora 2009; 4: 48-51. Russian (Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interchangeability. Vestnik Roszdravnadzora 2009; 4: 48-51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51).
- Registry of clinical controlled randomized studies performed with generics in Russia. Available on: http://cardiodrug.ru/?page_id=572. Russian (Реестр клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России. Доступно на: http://cardiodrug.ru/?page_id=572)
- National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) suppl 4: 1-45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1-45).

Поступила 29.03.2011

Принята в печать 07.04.2011