

Подтверждение биоэквивалентности генериков — лакмус, определяющий уровень ответственности фармпроизводителей

Анонсируемый правительством переход к страховой модели финансирования здравоохранения предполагает оптимизацию государственных расходов на лекарственное обеспечение. При формировании перечня препаратов, закупаемых за бюджетные средства, возрастает актуальность вопросов надлежащей генерической замены



Доказательство не только фармацевтического, но и терапевтического соответствия своей продукции оригинальным молекулам — важная задача, стоящая перед украинскими производителями ЛС. Такое условие выдвигается в ходе гармонизации национальных процедур оборота генериков с европейскими требованиями. Не так давно этот довольно сложный и дорогостоящий 7-этапный процесс прошла Польша, в результате чего количество разрешенных к использованию ЛС сократилось почти на 3 тыс.

Как известно, украинский фармацевтический рынок является генерическим. Если, к примеру, в Германии соотношение оригинальных препаратов и генериков составляет 45/55, то в Украине — 15/85. На сегодня в ассортименте аптечного учреждения оригинальные продукты занимают не более 5%. При этом точно не известно, какие препараты проходили исследования на биоэквивалентность, и качественно ли были выполнены работы. Препаратов, проходивших подобные исследования, немного, так как регуляторные условия позволяют находиться на рынке ЛС с разной степенью доказательности.

Существенны ли различия между генериками с подтвержденной биоэквивалентностью и ЛС, не имеющими столь прочной доказательной базы? Дискуссии в этой плоскости продолжаются.



Дмитрий Заболотный

— **Что такое «биоэквивалентность»? Необходимо ли ее подтверждать для всех ЛС?**

— Два ЛС считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны или альтернативны, а их биодоступность и общее действие после введения в такой же молярной дозе и в тех же условиях сходны до такой степени, что предполагается по сути одинаковый эффект, — говорит **Дмитрий Заболотный, д-р мед. наук, проф., академик НАМН Украины, руководитель консультативно-экспертной группы ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» по отоларингологии и офтальмологии, директор ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины», руководитель клиники воспалительных заболеваний ЛОР-органов.** — В соответствии с рекомендациями ВОЗ для подтверждения биоэквивалентности ЛС некоторых классов достаточно только фармацевтической эквивалентности (идентичность дозы действующего вещества и его характеристик, лекарственной формы, идентичность/схожесть состава вспомогательных веществ, процесса

При выборе препарата следует безоговорочно ориентироваться на данные доказательной медицины, в идеале — рекомендовать ЛС с доказанной терапевтической эквивалентностью

разработки; аналогичные требования к спецификации качества, GMP, аналогичный путь введения). К таким ЛС относятся препараты для парентерального введения, растворы для перорального применения, порошки для приготовления растворов, газы, ЛС в форме водных растворов, применяемые в офтальмологии и оториноларингологии, препараты местного действия в форме водных растворов, назальные спреи и ингаляционные препараты в форме водных растворов, ректальные ЛС в форме водных растворов. Считается, что их биодоступность составляет 100%.

Но не всегда между фармацевтической и терапевтической эквивалентностью можно поставить знак равенства. Если при использовании ЛС действующее вещество поступает не в растворенном состоянии, то процессы растворения, высвобождения, распределения, всасывания сказываются на его биодоступности. Подтверждение терапевтической эквивалентности необходимо для:

- пероральных ЛС системного действия с немедленным высвобождением (таблетки, капсулы, суспензии);
- других ЛС системного действия (трансдермальные пластыри, суппозитории, гель тестостерона, контрацептивы для интравагинального применения, никотиновые жевательные резинки);
- препаратов системного действия с модифицированным высвобождением;
- комбинированных ЛС системного действия, если хотя бы для одного из действующих веществ необходимо доказательство эквивалентности *in vivo*;
- препаратов, не оказывающих системного действия, и не в форме растворов (например, для перорального, назального, офтальмологического, дерматологического, ректального или вагинального применения) без системной абсорбции;
- генериков, которые содержат другой эфир, изомер, рацемат, комплексы или продукты дериватизации действующего вещества в отличие от референтного препарата.

Для таких препаратов проводятся сравнительные фармакоkinетические, фармакодинамические исследования, тестирования *in vitro* или клинические исследования.

Генерики с доказанной биоэквивалентностью могут быть использованы в качестве замены референтного препарата без коррекции дозы и проведения дополнительного терапевтического мониторинга.

В одной из последних научных публикаций приводилось сравнение расходов на ЛС на душу населения. В Украине этот показатель составляет всего 55 доллара на человека в год! И это включая госпитальный и аптечный сегменты. Логично предположить, что спрос на генерики еще больше возрастет (в 2015 г. их доля в денежном выражении составила 77%, в натуральном — 94%). Это требует концептуального и ответственного подхода к вопросам надлежащей генерической замены.



Анатолий Цыпкун

Важно понимать, что не все генерики (в том числе отечественные), представленные на украинском рынке, биоэквивалентны брендам. Часть ЛС зарегистрирована по старому законодательству, а закон обратной силы не имеет. Их реализация в Украине не запрещена, но вот осваивать другие рынки без данных в отношении биоэквивалентности не получится



— Какие методы используют для подтверждения биоэквивалентности ЛС?

— Раньше качество ЛС контролировали химическим способом,— рассказывает **Анатолий Цыпкун, д-р мед. наук, проф., заместитель председателя комиссии по ЛС для перинатальной медицины ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», зав. отделом патологической физиологии и клинической фармакологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».** — К примеру, в таблетке содержится определенное количество активного вещества, отсутствуют примеси, масса таблетки аналогичная. Считалось, что перечисленных параметров вполне достаточно для контроля качества ЛС. О проблеме активно заговорили после того как выяснилось, что одинаковые по составу препараты проявляют различные клинические эффекты. Рекомендации по подтверждению биоэквивалентности были разработаны ВОЗ только в 2006 г. В Украине они вступили в силу 12.02.2007 г.

Одним из методов подтверждения биоэквивалентности является фармакоkinетический: оценка концентрации, скорости действия, периода полувыведения (всего 12 показателей) препарата после его приема здоровыми добровольцами. Если все показатели сопоставимы, то препараты считают биоэквивалентными. Недостаток данного метода заключается в отсутствии регистрации клинического эффекта (невозможно оценить, насколько препарат эффективен против головной боли, если его принимает здоровый человек).

Еще один метод — исследования *in vitro*. Например, антибактериальную активность вагинальных суппозиториев можно определить, поместив их на питательную среду в чашку Петри, пластинки с лунками (оценивают диаметр зоны задержки роста микроорганизмов). Если показатели для сравниваемых препаратов совпадают, их можно считать эквивалентными по антибактериальной активности.

Для клиницистов, фармацевтов, организаторов системы здравоохранения, страховых компаний и пациентов подтверждение биоэквивалентности ЛС — это лакмус, отражающий степень зрелости сознания и профессиональной ответственности фармацевтического производителя

Целенаправленные исследования, проводившиеся в последние годы, привели к созданию специфических ингибиторов ЦОГ-2, или коксибов, которые занимают особое место в классе НПВП. Разработка коксибов по праву считается одним из крупных достижений фармакологии конца XX в.



Некоторые ЛС (3-, 4-компонентные) сопоставить в лабораторных условиях невозможно; необходимы испытания *in vivo*.

Важно понимать, что не все генерики (в том числе отечественные), представленные на украинском рынке, биоэквивалентны брендам. Часть ЛС зарегистрирована по старому законодательству, а закон обратной силы не имеет. Их реализация в Украине не запрещена, но вот осваивать другие рынки (Беларуси, РФ, Казахстана, Грузии) без данных в отношении биоэквивалентности не получится, не говоря уже о том, что этот анализ является непременным условием допуска на европейскую арену. В последние 6–7 лет для выхода генерика на украинский рынок также требуется предоставить данные о биоэквивалентности.

— Где можно получить информацию о ЛС, подтвердивших эквивалентность оригинальным препаратам? Подтверждают ли биоэквивалентность своей продукции украинские производители?

— В начале моей врачебной карьеры (а это было 40 лет назад) не было речи о брендовых и генерических ЛС, не уделялось должного внимания вопросам качества и надлежащей безопасности, а терапевтическую эффективность препарата определяли эмпирически (помог/не помог), — продолжает разговор **Сергей Крамарев, д-р мед. наук, проф., главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детские инфекционные болезни», зав. кафедрой детских инфекционных болезней НМУ им. А.А. Богомольца (г. Киев).** — Нынешние нормы и пра-

вила выпуска лекарств намного строже. Наиболее значимые достижения украинской фармации, на мой взгляд, заключаются в переходе к нормам GMP и внедрение практики проведения исследований биоэквивалентности генерических препаратов, поскольку это путь к производству качественных, эффективных и безопасных ЛС, имеющих доступную стоимость.

Возможность лечиться исключительно оригинальными



Сергей Крамарев

Я считаю, что генерик, который не прошел исследование на биоэквивалентность, не может быть включен в перечень государственных закупок препаратов. Подтверждение биоэквивалентности генерика следует рассматривать как один из ключевых ориентиров при выборе ЛС

молекулами имеют не более 5% жителей Украины. Наш стационар, учитывая ограниченный бюджет, вообще не в состоянии закупать брендовые препараты (за исключением случаев, когда генерический аналог на рынке отсутствует). «Палочка-выручалочка» для лечебных учреждений в таких ситуациях — генерики, не уступающие по качеству брендам, но более доступные с экономической точки зрения.

Сейчас «правила игры» очень суровые и, соответственно, требования, предъявляемые к генерикам, значительно ужесточились. Все чаще украинские производители инициируют проведение исследований по биоэквивалентности выпускаемых ими ЛС оригинальным препаратам. С помощью ряда тестов, проводимых в специальных лабораториях (в Киеве, Харькове и др.), определяют фармацевтическое и терапевтическое соответствие отечественных генериков бренду. Наиболее активно исследования по биоэквивалентности поддерживают два украинских производителя — «Фармак» и «Артериум». Насколько мне известно, подтверждена биоэквивалентность ряда антибиотиков, ЛС для устранения респираторных нарушений, препаратов для терапии сердечно-сосудистых расстройств.

Назначение генериков — не печальный удел Украины, как склонны думать многие пессимисты и скептики. Это распространенная практика во многих передовых государствах (США и страны ЕС не являются исключением). Так, в США, Великобритании, Германии в среднем 8 из 10, а в Канаде и Нидерландах — 7 из 10 рецептов выписывают на генерические препараты. Стоимость бренда и его копии различается не на 5–10%, а в несколько, в некоторых случаях — даже в десятки раз.

В настоящее время достаточно сложно получить четкий ответ на вопрос, подтвердил ли генерик биоэквивалентность бренду. На мой взгляд, эти нюансы в рамках информационно-просветительских проектов должны разъяснять представители компаний-производителей. В качестве возможных путей решения данной задачи следует рассмотреть внесение соответствующих уточнений в инструкции по медицинскому применению препарата и/или в маркировку на упаковке. Регуляторные органы должны создать доступную для медицинского и фармацевтического сообщества базу данных (специальный реестр генериков по принципу Orange Book) или оперативную систему оповещения (интернет-ресурсы) о новых генерических ЛС, подтвердивших биоэквивалентность.

Недавно НФаУ подготовил подобный классификатор ЛС — «Rx index»: Довідник еквівалентності лікарських засобів», содержащий в том числе данные о биоэквивалентности генериков. Такой справочник должен получить официальный статус, стать настольной книгой для каждого специалиста.

Подготовила Ольга Радучич