

Р.Р. НИЯЗОВ¹, Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ², А.Н. ВАСИЛЬЕВ¹, Е.В. ГАВРИШИНА¹, М.А. ДРАНИЦЫНА¹, Д.А. КУЛИЧЕВ¹

¹ ООО «Центр научного консультирования»

² Евразийская экономическая комиссия

10.21518 / 1561-5936-2018-7-8-6-19



РЕГУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ И ГИБРИДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ

В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) создана прочная методологическая основа для выведения на рынок воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов (ЛП). Поскольку концепции воспроизведенности и гибридности являются регуляторными и служат основанием для упрощенного доступа на фармацевтический рынок ЛП с установленной безопасностью и эффективностью, целесообразно подробно рассмотреть терминологию, критерии признания ЛП воспроизведенными и гибридными, проанализировать регуляторные условия разработки и регистрации таких ЛП, а также провести сравнительный анализ американских, европейских и евразийских правовых норм, регламентирующих вывод этих двух важных для здравоохранения категорий ЛП на рынок.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы регулирования обращения воспроизведенных ЛП неразрывно связаны с особенностями их разработки, регистрации

и пострегистрационного жизненного цикла. Закономерности разработки и регистрации оригинальных ЛП объективно заданы и основываются на установлении их профиля

Ключевые слова:

воспроизведенный лекарственный препарат, гибридный лекарственный препарат, биоэквивалентность, биодоступность, регистрация, фармацевтическая эквивалентность, терапевтическая эквивалентность, взаимозаменяемость, международный компаратор

безопасности и эффективности, для обеспечения которого создается соответствующий процесс производства, стратегия обеспечения и контроля качества. Иными словами, в рамках разработки оригинального ЛП устанавливаются характеристики влияния ксенобиотика на организм человека, а также последствия такого влияния. При разработке воспроизведенного ЛП решается другая задача. В этом случае важно создать такой процесс производства, который в отсутствие знаний обо всех нюансах технологии производства оригинального ЛП будет давать продукт, сопоставимый по влиянию на организм человека с оригинальным ЛП. Основная проблема этого подхода – определение критериев сопоставимости, в каких пределах и при каких условиях ее можно констатировать. Все эти вопросы привели к формированию различных концепций

SUMMARY

Keywords: Generic medicinal product, hybrid medicinal product, bioequivalence, bioavailability, marketing authorization, pharmaceutical equivalence, therapeutic equivalence, interchangeability, international comparator

A robust methodological basis for the placing generic and hybrid medicinal products on the market has been established in the Eurasian Economic Union (EAEU). Since the concepts of generic medicinal products and hybrid medicinal products are regulatory in their nature and serve as a tool for the simplified access on the pharmaceutical market for medicinal products with established safety and efficacy, it is worth discussing the terms and definitions, criteria for recognizing generic or hybrid products, considering regulatory conditions for the development, and applying for the marketing authorization, of generics and hybrids as well as comparing U. S., EU and EAEU legal provisions governing granting marketing authorization for these two group of products that are important for the healthcare.

R. R. NIYAZOV¹, D. A. ROZHDESTVENSKIY², A. N. VASILIEV¹, E. V. GAVRISHINA¹, M. A. DRANITSYNA¹, D. A. KULICHEV¹

¹Center for Scientific Advice LLC

²Eurasian Economic Commission

REGULATORY ASPECTS OF MARKETING AUTHORIZATION OF GENERIC AND HYBRID MEDICINAL PRODUCTS IN THE EURASIAN ECONOMIC UNION

и подходов к признанию сопоставимости, которая в отношении воспроизведенных ЛП подтверждается с помощью подходов биоэквивалентности. В результате этого выделилась новая регуляторная группа ЛП, называемых гибридными, возникли концепции фармацевтической эквивалентности и альтернативности, стало ясно, что к биологическим препаратам подход воспроизведенности применим лишь ограниченно. Ограниченность подхода также имеет место, если речь идет о растительных, сложных небиологических, гомеопатических и некоторых других ЛП. Все эти вопросы с регуляторных позиций и будут рассмотрены в данной статье.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Анализ проблемы целесообразно начать с рассмотрения определений, поскольку они закладывают основу регулирования воспроизведенных ЛП в ЕАЭС.

В определении биоэквивалентности упоминаются фармацевтически эквивалентные и фармацевтически альтернативные ЛП. Рассмотрим суть этих понятий.

Фармацевтические эквиваленты (pharmaceutical equivalents) – это ЛП в **идентичных** лекарственных формах, содержащие **одинаковое** количество **идентичного** действующего вещества, т.е. одинаковую соль или эфир одной и той же активной части молекулы действующего вещества, или – в случае лекарственных форм с модифицированным высвобождением, требующим создания резервуара или избытка, либо таких форм, как предварительно заполненные шприцы (в которых может варьировать остаточный объем) – которые доставляют **идентичное** количество действующего вещества в течение идентичного **периода дозирования**. Фармацевтические эквиваленты необязательно содержат одинаковые неактивные

ингредиенты. Фармацевтические эквиваленты должны соответствовать идентичным фармакопейным или [в отсутствие соответствующих частных фармакопейных статей] другим применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте, включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распадаемости и скорость растворения [1].

Идентичность лекарственной формы оценивается в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм, утвержденной Евразийской экономической комиссией (ЕЭК) [2]. Вместе с тем, согласно законодательству Европейского союза (ЕС), возможно признание идентичности воспроизведенного препарата и препарата сравнения по лекарственной форме, если форма их введения в определении Европейской фармакопеи совпадает [3].

Следует отметить, что данное определение, содержащееся в Правилах проведения исследований биоэквивалентности ЛП в ЕАЭС [1], взято не из документов ЕС, в большинстве своем лежащих в основе норм фармацевтического права ЕАЭС, а из регламентов Администрации по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA), поскольку американское определение является более полным и понятным [4].

Фармацевтически альтернативные ЛП (pharmaceutical alternatives) – это ЛП, содержащие одинаковую активную часть молекулы действующего вещества, или его предшественник (прекурсор) (необязательно в одинаковом количестве или лекарственной форме), либо одинаковую соль или эфир. Каждый такой ЛП в индивидуальном порядке соответствует идентичным либо своим собственным фармакопейным или другим применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте

(включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распадаемости и (или) скорость растворения) [1].

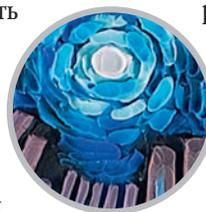
Примерами фармацевтически альтернативных ЛП являются:

- ◆ ЛП нифедипина с пролонгированным высвобождением по отношению к препарату нифедипина с немедленным высвобождением;
- ◆ л е в е т и р а ц е т а м для приема внутрь и леветирацетам для внутривенного введения;

- ◆ тенофовира дизопроксила фумарат в дозировке 300 мг и тенофовира алафенамид в дозировке 25 мг.

Отметим, что в последнем примере имеют место различия не только в солевых формах, но и в дозировках. Вместе с тем они проявляют примерно одинаковую биодоступность в месте своего действия, а именно в области ДНК-зависимой РНК-полимеразы вируса иммунодефицита человека внутри клетки, при этом из-за меньшей лекарственной нагрузки тенофовира алафенамид вызывает меньше нежелательных реакций. Приведенный пример еще раз подтверждает обоснованность определения биодоступности через место действия, а не через системную концентрацию [1].

Используемое в Правилах проведения исследований биоэквивалентности ЛП Евразийского экономического союза (далее – Правила изучения биоэквивалентности Союза) определение **воспроизведенного ЛП** взято из статьи 10(2) Директивы ЕС 2001/83/ЕС о кодексе Сообщества о лекарственных препаратах для медицинского применения и гласит, что воспроизведенный ЛП, генерик – это ЛП, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность которого референтному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности [5]. Таким образом, в определении воспроизведенного ЛП фактически указан фармацевтически



эквивалентный ЛП, поскольку воспроизведенный ЛП должен иметь одинаковый с референтным ЛП качественный и количественный состав действующих веществ и одинаковую лекарственную форму (что предполагает одинаковый путь введения), а также эквивалентную биодоступность. При этом подтверждать эквивалентную биодоступность разрешается разными методами, не ограничиваясь исключительно фармакокинетическими исследованиями.

Вместе с тем различия во вспомогательных веществах и профиле примесей также не должны негативно влиять на безопасность и эффективность. При регистрации заявители обязаны предоставлять обоснование того, что различия во вспомогательных веществах и профиле примесей, если они имеют место, не значимы для терапевтической сопоставимости и биоэквивалентности воспроизведенного и референтного ЛП, а уполномоченные органы, в свою очередь, обязаны оценивать такие различия в свете всех научных знаний, которыми они располагают [3]. Далее определение воспроизведенного ЛП постулирует, что другие соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность значимо не отличаются [5]. Таким образом, ряд фармацевтически альтернативных ЛП также могут быть воспроизведенными, если соблюдены клинические критерии – установлена сопоставимая безопасность и эффективность по отношению к референтному ЛП.

При этом, строго говоря, изначально новая соль или новый эфир не могут быть признаны воспроизведенными ЛП, поскольку требуются дополнительные эксперименты, подтверждающие их сопоставимую эффективность и безопасность. Если же такие дополнительные исследования

проводятся, то такой ЛП с регуляторной точки зрения автоматически становится гибридным. Однако со временем, после накопления достаточного клинического опыта, подтверждающего отсутствие клинически значимых различий между разными солями или эфирами, возможно признание таких гибридных ЛП воспроизведенными. Таким образом, причисление ЛП к категории воспроизведенных и гибридных зависит в числе прочего от клинического опыта их применения. Например, изначально при выводе периндоприла аргинина на рынок он рассматривался в качестве гибридного, поэтому потребовались дополнительные доклинические и клинические исследования (сверх простых исследований биоэквивалентности) для подтверждения сопоставимого профиля безопасности и эффективности [6]. В результате первый разработчик был вынужден пойти на дополнительные затраты для получения такого подтверждения, но поскольку сопоставимость клинических профилей была успешно подтверждена, остальные производители аргининовой соли регистрировали свои препараты исключительно по результатам исследования биоэквивалентности, а сама аргининовая соль была признана удовлетворяющей определению воспроизведенного ЛП. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой с биофармацевтической точки зрения.

Это еще одно исключение из общего определения воспроизведенного ЛП, которое ограничивается только пероральными лекарственными

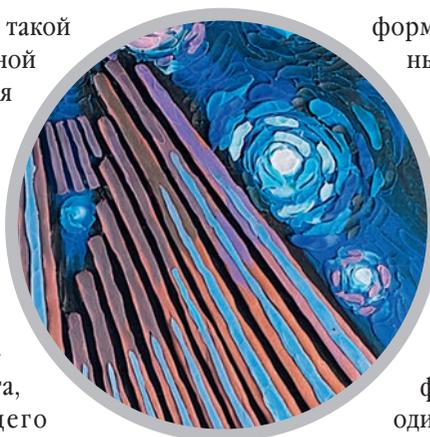
формами с немедленным высвобождением.

В определении ЕЭК введено уточнение «с биофармацевтической точки зрения», которое, на наш взгляд, является несколько лишним, поскольку такие лекарственные формы признаются одинаковыми не столько с биофармацевтической

точки зрения, сколько с регуляторной. Следует отметить, что указанное уточнение отсутствует в оригинальном тексте – в статье 10(2) Директивы 2001/83/ЕС [5].

Определение **гибридного ЛП** также позаимствовано из вышеупомянутой Директивы ЕС, а именно из 3 параграфа статьи 10, т.е. оно следует непосредственно за определением воспроизведенного ЛП и гласит, что гибридный ЛП – это ЛП, не подпадающий под [приведенное ранее] определение воспроизведенного ЛП или в отношении которого невозможно подтверждение биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также если его действующее вещество, показания к применению, дозировка, лекарственная форма или путь введения отличаются от таковых у референтного ЛП, что требует предоставления результатов доклинических и (или) клинических исследований [5].

Таким образом, в определенных случаях при подаче заявления о регистрации ЛП, «похожего» на референтный ЛП, необходимо предоставить результаты соответствующих доклинических испытаний или клинических исследований. Подобные заявления о регистрации будут основываться частично на результатах доклинических испытаний и клинических исследований референтного препарата (результаты которых экстраполируются с помощью исследований биодоступности) и частично на новых/собственных данных, т.е. досье будет смешанным, и чем степень «похожести» меньше, тем,



как правило, больше объем новых/собственных данных.

В основе такой «похожести» лежит идентичность активной части молекулы действующего вещества, которая необязательно должна содержаться в самом ЛП перед его введением. Она может образовываться и в результате биотрансформации непосредственно в организме. Например, тенофовира дифосфат образуется как из тенофовира дизопроксила фумарата, так и из тенофовира алафенамида [7]. В таких случаях результаты испытаний и исследований должны соответствовать требованиям к данным, предъявляемым частью I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Союза [8] (далее – Правила регистрации и экспертизы Союза). Эти требования были заимствованы из части I дополнения I к Директиве 2001/83/ЕС [5] и являются требованиями, предъявляемыми к регистрационному досье оригинального ЛП. Предоставление дополнительных данных предусматривается в трех случаях:

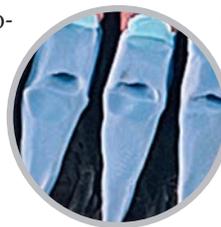
- ◆ при отсутствии строгого соответствия определению «воспроизведенный ЛП», например в силу более благоприятного профиля биодоступности при приеме потенциального воспроизведенного ЛП с пролонгированным высвобождением с пищей (испытываемая формуляция¹ более резистентна к агрессивным факторам желудочно-кишечного тракта при приеме препарата с пищей);
- ◆ при невозможности использования исследований биодоступности для подтверждения биоэквивалентности (например, если новый ЛП сверхбиодоступен или если это некоторые препараты для наружного/местного применения);
- ◆ при изменениях действующего вещества, показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения

воспроизведенного ЛП по отношению к референтному лекарственному препарату.

В ЕС решение об отнесении новой формы действующего вещества к новому действующему веществу принимается уполномоченными органами в индивидуальном порядке во время экспертизы [9]. Этому вопросу посвящены по меньшей мере два научных руководства ЕМА [10, 11]. Правилами регистрации и экспертизы Союза также предусмотрена подобная оценка новизны действующего вещества (см. приложение № 9) [8]. Вопрос признания или непризнания новизны важен с точки зрения патентной защиты и признания исключительных прав, поэтому он довольно подробно урегулирован.

Характеристика дополнительных исследований для гибридного ЛП приводится в таблице, содержащейся в разделе 7 части II приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы Союза [8], однако ее первоисточником является все та же глава 1 тома 2А «Процедуры регистрации» Пояснения для заявителей в Правилах регулирования обращения ЛП в ЕС [3]. Последняя строка таблицы, характеризующая требования, предъявляемые к формам высвобождения, модифицированным по отношению к референтному препарату, имеется только в европейском документе, в Правилах регистрации и экспертизы Союза ее нет в связи с неурегулированностью вопроса о лекарственных формах с модифицированным высвобождением.

Очевидно, что в зависимости от клинических последствий отличия гибридного ЛП от соответствующего ему референтного ЛП объем требуемых данных может сильно варьировать, ограничиваясь в самых простых случаях оценкой только биодоступности, но требуя обширной доклинической и клинической разработки при новом пути введения



или добавлении нового показания к применению. Объем исследований определяется с помощью подхода, основанного на оценке рисков и состоящего в прогнозируемости последствий модификации для профиля безопасности и эффективности гибридного ЛП.

АТРИБУТЫ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛП. НЕОТЪЕМЛЕМЫЕ И ДОПУСТИМЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛП

Рассмотрев определения, перейдем к анализу атрибутов воспроизведенных ЛП.

Говоря о неотъемлемых и допустимых характеристиках воспроизведенных ЛП, следует отметить, что подходы США и ЕС различаются. ЕАЭС, как правило, использует подходы ЕС.

Например, в США инсулины и низкомолекулярные гепарины признаны воспроизведенными [12], тогда как в ЕС/ЕАЭС они рассматриваются в качестве биоаналогов [13, 14].

В отношении ЛП для местного применения местного действия в США проводятся клинические исследования биоэквивалентности по клиническим конечным точкам, поэтому такие лекарственные формы, как мази, признаются воспроизведенными. В ЕС и ЕАЭС считается, что невозможность проведения исследований биоэквивалентности по фармакокинетическим или фармакодинамическим конечным точкам требует проведения клинических исследований, которые как бы не признаются исследованиями биоэквивалентности, хотя фактически таковыми являются. Именно невозможность проведения стандартных исследований биоэквивалентности (т.е. невозможность изучения биодоступности по фармакокинетическим и фармакодинамическим конечным точкам либо недостаточность такого подхода) в отношении некоторых лекарственных форм для местного

¹Под формуляцией понимается готовый препарат, имеющий определенный состав и технологию производства с учетом внутренней организации материалов в пределах готового препарата. Например, препарат с одинаковым составом, но при разных усилиях по прессованию будет представлять две разные формуляции, которые могут отличаться по растворению, распадаемости, стабильности и биодоступности.

применения местного действия обусловила отнесение таких ЛП в ЕС к гибридным². Этот подход фактически действует и в ЕАЭС.

Говоря о местном, или наружном, применении, приведем его формализованное определение, содержащееся в Регламентах о лекарствах для медицинского применения от 2012 г.

в действующей редакции Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии [15]:

под наружным применением ЛП понимается его применение посредством нанесения на кожу, зубы, слизистую оболочку полости рта, горла, носа, глаз, влагалища или анального канала, если требуется только местное действие и системная абсорбция маловероятна, но не предусматривающее его применение с помощью спрея для горла, спрея для носа, назальной ингаляции и нанесения на зубы либо с помощью пастилок для горла, леденцов для горла, таблеток для горла и назальных капель.

Анализ понятий «оригинальный ЛП» и «референтный ЛП» приводится в рамках обсуждения регуляторных условий регистрации воспроизведенных ЛП.

Неотъемлемые и допустимые характеристики воспроизведенных ЛП

Перейдем непосредственно к рассмотрению неотъемлемых и допустимых характеристик воспроизведенных ЛП с позиций законодательства ЕС и ЕАЭС [3]. Можно выделить 8 критериев, которые должны быть соблюдены для возможности регистрации ЛП в качестве воспроизведенного. Рассмотрим каждый из них более подробно.

Критерий 1: способ получения

Чтобы считаться воспроизведенным, действующее вещество ЛП должно

быть получено путем химического синтеза. Таким образом, согласно подходам ЕС и ЕАЭС, воспроизведенными не могут считаться биологические ЛП, ЛП растительного или животного происхождения, гомеопатические ЛП, другие действующие вещества, в недостаточной степени охарактеризованные с химической точки зрения.

Разделение действующих веществ на полученные путем химического синтеза и полученные другим способом объясняется именно степенью химической охарактеризованности, а значит, возможностью получения на постоянной основе действующего вещества с высокооднородными свойствами. Такому требованию обычно удовлетворяют низкомолекулярные действующие вещества, получаемые путем химического синтеза. К ним, как правило, удается применить подход биоэквивалентности, поскольку сопоставимость их клинических свойств можно подтвердить, оценивая исключительно биодоступность. Вещества биологического или растительного происхождения нередко требуют проведения дополнительных исследований, а оценка биоэквивалентности либо невозможна (как в отношении растительных препаратов), либо недостаточна (как в отношении биологических препаратов), поскольку, помимо абсорбции, клинические характеристики биологических веществ могут различаться под влиянием других фармакокинетических процессов, а также иммуногенности. Вместе с тем некоторые антибиотики (равно как и некоторые другие похожие вещества, например витамины), несмотря на то что их получают с помощью биотехнологических процессов

(ферментация), могут быть воспроизведенными, поскольку они являются низкомолекулярными и хорошо поддаются стандартизации.

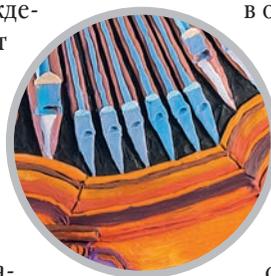
Говоря о степени химической охарактеризованности, целесообразно отметить т.н. небιологические сложные лекарства (non-biologic complex drugs), к которым сегодня относят наноллекарства, включая липосомальные препараты, препараты на основе блок-сополимерных мицелл и препараты коллоидного железа для внутривенного введения, а также глатирамиды. Несмотря на то что в целом многоисточниковые небιологические сложные лекарства относят к воспроизведенным, они требуют проведения дополнительных доклинических и (или) клинических исследований, что, как правило, переводит их в группу гибридных ЛП, либо эти препараты требуют сложного комплекса фармацевтических испытаний (т.е. сверхфармакопейных) для подтверждения фармацевтической эквивалентности. Говоря о химическом синтезе, целесообразно отметить проект нового руководства FDA, опубликованный

в октябре 2017 г. и посвященный ряду высокоочищенных синтетических пептидных ЛП, референтные препараты которых получены по технологии рекомбинантной ДНК [16]. FDA считает, что современные технологии синтеза и установления характеристик достигли таких высот,

что такие пептидные лекарственные вещества, как глюкагон, лираглутид, несиритид, терипаратид и тедуглутид, получаемые путем химического синтеза, допустимо регистрировать по воспроизведенному пути. Данный пример еще раз свидетельствует о том, что конструкция «воспроизведенный ЛП» является регуляторной и зависит от научного и технического прогресса.

Критерий 2: степень совпадения действующего вещества

Действующее вещество воспроизведенного ЛП должно совпадать с действующим веществом оригинального ЛП. Однако ЛП, содержащий соль,



² Следует отметить, что представители Фармакокинетической рабочей группы Европейского агентства по лекарственным средствам признают ошибочность подхода, состоящего в невозможности использования фармакодинамических и клинических конечных точек для подтверждения биоэквивалентности, но вынуждены с ним считаться, поскольку он закреплен в законодательстве.

простой или сложный эфир, комплекс, производное действующего вещества, отличные от действующего вещества оригинального ЛП, может быть признан воспроизведенным, если его модифицированное действующее вещество не отличается по профилю безопасности и эффективности от исходного действующего вещества оригинального ЛП, т.е. в этом случае совпадают только действующие начала [therapeutic/active moiety]. Данный вопрос мы подробно рассмотрели ранее. Таким образом, если ЛП, содержащий модифицированное вещество, отличается по профилю безопасности и эффективности от оригинального ЛП, содержащего немодифицированное вещество, требуется проведение дополнительных исследований, что автоматически переводит такой препарат, содержащий модифицированное действующее вещество, в категорию гибридных. Более того, если такой препарат является первым ЛП, содержащим модифицированное действующее вещество, то он, как правило, по умолчанию признается гибридным и требующим проведения дополнительных исследований и испытаний, поскольку в отсутствие экспериментальных данных нельзя сделать заключение об эквивалентной безопасности и эффективности. Такая необходимость напрямую вытекает из принципа, заложенного фармацевтическим законодательством и состоящего в том, что препарат является небезопасным и неэффективным, пока не доказано обратное. Бремя доказывания ложится на разработчика такого ЛП [5].

Критерий 3: лекарственная форма
Лекарственная форма воспроизведенного ЛП должна совпадать с лекарственной формой оригинального ЛП. Однако в определенных случаях допустимы различия при совпадении пути введения. Целесообразно сначала привести определение лекарственной формы, обратившись



к документу «Стандартные термины» Европейского директората по качеству лекарств и здравоохранения [17]. Итак, лекарственная форма (pharmaceutical dose form или dosage form, т.е. форма дозы лекарства или форма дозирования) – это физическое воплощение препарата, содержащего активный ингредиент и неактивные ингредиенты, доставляемые пациенту. При этом важно отметить, что лекарственная форма относится как к вводимой форме дозирования, так и к производимой форме дозирования, которые могут отличаться, например: лиофилизат для приготовления раствора и раствор, готовый к введению. Следует отметить,

что определение лекарственной формы, содержащейся в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ-61) [18], а также в Номенклатуре лекарственных форм ЕАЭС [2], является некорректным и не позволяет уяснить суть этого термина. Следует всегда помнить, что лекарственная форма – это форма дозирования.

С точки зрения биоэквивалентности, важно оценивать лекарственную форму, вводимую в организм человека, а не содержащуюся в первичной упаковке, поскольку в случае, когда лекарственная форма препарата требует дополнительных манипуляций для введения, например разведения или растворения, содержащуюся в первичной упаковке форму следует признать промежуточным продуктом. Соблюдение критериев воспроизведенности, а также критериев биоэвивера надлежит оценивать именно для формы, вводимой в организм. При этом важно помнить о следующем: если в информации о препарате указано, что в окончательной своей форме препарат образует истинный раствор, то необходимо подтвердить, что приготовление ЛП приводит к получению такого

истинного раствора, а также валидировать процесс приготовления, поскольку если образуется суспензия, то, к примеру, биоэвивер, применимый для истинных растворов, недопустим.

Вместе с тем в ряде случаев воспроизведенность признается и при несовпадении лекарственных форм воспроизведенного и оригинального препаратов. Однако в этом случае должно быть совпадение пути введения [3]. Такое исключение сделано в отношении лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением. Например, капсулы и таблетки топирамата признаются воспроизведенными, если выполнены остальные критерии воспроизведенности [1, 5].

Критерий 4: возможность оценки биодоступности

Должна быть возможность оценки биодоступности действующего вещества. Данный критерий подразумевает два аспекта: действующее вещество должно быть охарактеризовано физико-химически и поддаваться определению, либо должна быть возможность оценки фармакодинамического эффекта. Если вследствие физико-химических или аналитических причин оценка биодоступности по фармакокинетическим конечным точкам невозможна, такой препарат по европейскому и евразийскому законодательству признается гибридным [1, 5]. По этим причинам большинство форм для наружного применения, отличных от истинных растворов, признаются в ЕС гибридными. Таковыми они должны признаваться и в ЕАЭС. Не следует при этом забывать, что для некоторых препаратов, например топических кортикостероидов, возможна оценка биодоступности по фармакодинамической конечной точке (степени вазоконстрикции сосудов кожи).

В США считается, что биодоступность можно оценивать с помощью клинической конечной точки, т.е. такой подход в США применим в отношении воспроизведенных ЛП. Таким образом, проблема отнесения ЛП к воспроизведенным и гибридным

имеет понятийно-терминологическую составляющую.

Критерий 5: различия во вспомогательных веществах

Различия во вспомогательных веществах не должны приводить к клиническим отличиям от оригинального ЛП. Это означает, что воспроизведенный ЛП должен содержать изученные вспомогательные вещества, ранее применявшиеся при таком же пути введения, в таких же или сопоставимых количествах, у такой же популяции и при такой же продолжительности экспозиции. В идеале качественный и количественный состав вспомогательных веществ должен быть максимально близок к оригинальному, однако во многих случаях это недостижимо. Если воспроизведенный препарат содержит новые вспомогательные вещества, в т.ч. новые для данного пути введения или данной целевой популяции (например, для детей) и т.д., то могут потребоваться дополнительные исследования. Следует отметить, что в зависимости от пути введения требования к составу вспомогательных веществ могут различаться. Так, для парентеральных и офтальмологических лекарственных форм, если препарат заявлен в качестве воспроизведенного, FDA допускает различия только в составе консервантов и антиоксидантов, в противном случае требуются дополнительные исследования безопасности и эффективности [19]. В случае других лекарственных форм, как правило, отсутствуют столь жесткие рамки, вместе с тем, если препарат претендует на биоинженер по биофармацевтической классификационной системе, профиль вспомогательных веществ должен быть сопоставим в высокой степени [1, 20, 21].

Критерий 6: показания к применению

Показания к применению воспроизведенного ЛП должны совпадать с показаниями к применению оригинального ЛП, либо их перечень должен быть уже, если показания защищены патентом. Если испытуемый препарат по отношению к оригинальному имеет дополнительные

показания, то требуется провести соответствующий комплекс доклинических и клинических исследований, обосновывающих дополнительные показания или модификацию существующих, включая расширение популяции. В этом случае препарат становится гибридным.

Критерий 7: доступность референтного ЛП

Оригинальный или референтный ЛП должен быть доступен, т.е. присутствовать на фармацевтическом рынке, чтобы можно было провести сравнительные испытания на биодоступность. Следует отметить, что для некоторых видов биоинженеров не требуется проводить исследования биодоступности, однако нужно помнить о норме, содержащейся в Правилах исследования биоэквивалентности ЛП Союза и гласящей, что референтный и воспроизведенный ЛП не должны отличаться по количественному содержанию действующего вещества, определенному с использованием аналитической методики разработчика воспроизведенного ЛП, более чем на 5%, что предполагает проведение параллельных испытаний, а значит, и доступность референтного ЛП. В отсутствие референтного/оригинального ЛП на рынке придется искать другие основания для регистрации, т.е. воспроизведенный путь невозможен.

Критерий 8: профиль примесей

Профиль примесей воспроизведенного ЛП должен быть не хуже, чем у референтного ЛП. В противном случае потребуются дополнительные исследования квалификации профиля примесей, включая исследования общетоксических свойств, генотоксичности, фармакологической безопасности и даже репродуктивной токсичности и канцерогенности. Заявитель в регистрационном досье обязан обосновать, а эксперт при проведении экспертизы должен оценить соблюдение всех этих критериев для возможности регистрации ЛП в качестве воспроизведенного.

Альтернативные пути регистрации

При несоблюдении одного или нескольких критериев регистрация ЛП в качестве воспроизведенного невозможна, вместе с тем существуют другие пути вывода ЛП на рынок.

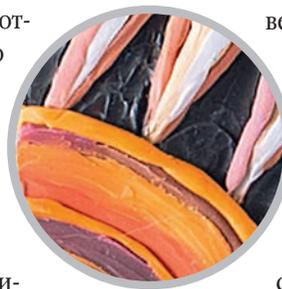
Во-первых, если действующее вещество ЛП представляет собой химическое соединение, а оригинальный или референтный ЛП доступен на рынке, но не соблюдаются любые другие критерии воспроизведенности, то такой ЛП допускается зарегистрировать в качестве гибридного, если проведены дополнительные испытания и исследования, обосновывающие гибридность. Исключением является случай регистрации нового показания, когда референтный ЛП может не потребоваться.

Во-вторых, возможна регистрация по пути *хорошо изученного медицинского (более корректно — установленного лекарственного) применения*. В этом случае действующее

вещество должно быть получено путем химического синтеза, оригинальный или референтный препарат может быть недоступен, однако должны выполняться регуляторные критерии, включая степень изученности молекулы, а библиографическое

описание профиля безопасности и эффективности должно соответствовать полному досье [8]. Например, препараты парацетамола в ЕС регистрируются по пути хорошо изученного медицинского применения [22, 23].

В-третьих, возможна регистрация на основании т.н. смешанного досье. Такое досье основано на комбинации литературных данных и результатов собственных исследований, которые не удалось описать библиографически. Такой препарат в целом будет рассматриваться в качестве оригинального [5]. Следует отметить, что в праве ЕАЭС такой путь регистрации не описан, однако представляется, что такой путь возможен.



В-четвертых, если действующее вещество имеет биологическое происхождение, то при регистрации необходимо

подтвердить биоаналогичность потенциально-го биоаналога и референтного ЛП. Для данного пути существуют свои ограничения, которые подробно описаны

в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС [14].

В-пятых, если ЛП имеет растительное происхождение, то он подлежит регистрации в качестве такового. Растительные ЛП обычно регистрируются на основании смешанного досье. То есть, как правило, требуется проводить клинические исследования для их регистрации, поскольку подтвердить безопасность и эффективность конкретного растительного препарата можно, только соотнеся его профиль качества с профилем клинической эффективности и безопасности [24]. Вместе с тем, если растительный ЛП подпадает под критерии упрощенной регистрации, то можно отказаться от проведения клинических исследований при соблюдении соответствующих регуляторных критериев, включая соответствующие ограничения в информации о лекарственном препарате. Соответствующие положения содержатся в приложении № 1 к Правилам регистрации и экспертизы [8]. В-шестых, если ЛП является комбинированным и нет полного соответствия критериям воспроизведенности, то такой препарат может регистрироваться по пути оригинального, гибридного, хорошо изученного или их комбинации, в т.ч. с предоставлением смешанного досье [см. т. е., т. д.]. В любом случае потребуются дополнительные исследования.

Если ЛП является гомеопатическим, то он также не вправе претендовать на воспроизведенный путь, даже если он содержит такое же действующее

вещество в таком же количестве и оно имеет химическое происхождение. Всякий раз такой препарат

будет регистрироваться либо в качестве оригинального, либо по упрощенной процедуре; сопоставимую биодоступность гомеопатических препаратов подтвердить невозможно.



РЕГУЛЯТОРНЫЕ УСЛОВИЯ

Перейдем к рассмотрению регуляторных условий.

Фармацевтическая эквивалентность или альтернативность

Как фармацевтически эквивалентные, так и фармацевтически альтернативные ЛП могут быть биоэквивалентными по отношению к оригинальному/референтному ЛП.

Как фармацевтически эквивалентные, так и фармацевтически альтернативные ЛП могут быть воспроизведенными по отношению к оригинальному ЛП.

Если ЛП фармацевтически эквивалентен и биоэквивалентен референтному ЛП, он будет считаться воспроизведенным, если действующее вещество является низкомолекулярным, а информация о препарате (в общей характеристике ЛП и листке-вкладыше) совпадает с информацией об оригинальном ЛП. Соответствие остальным критериям воспроизведенности вытекает из определения фармацевтической эквивалентности.

Если ЛП фармацевтически альтернативен и биоэквивалентен референтному ЛП, он может быть признан воспроизведенным, если действующее вещество является низкомолекулярным, фармакологическая и клиническая информация о препарате совпадает с информацией об оригинальном ЛП, препараты совпадают по дозировке или дозе (если сопоставимую дозу можно получить, используя несколько единиц дозирования фармацевтически альтернативного ЛП), пути введения идентичны, препараты обладают одинаковыми характеристиками высвобождения,

кроме того...

Терапия гепатита С по программе риск-шеринга

В течение 2017 г. 389 пациентов с гепатитом С в Подмоскowie получили инновационные лекарственные средства в рамках программы риск-шеринга. Такие данные привел главный гепатолог Минздрава Московской области, руководитель отделения гепатологии МОНИКИ Павел Богомолов. По его словам, за основу проекта был взят итальянский подход в распределении рисков: государство выбирало инновационные препараты и оплачивало поставщикам их стоимость только в том случае, если лечение приводило к положительным результатам. По словам Богомолова, в одном из проектов излечение было достигнуто у 87% пациентов, в 13% случаев неэффективного лечения государством не было выплачено за использованные лекарства более 5 млн руб. Программа риск-шеринга была запущена в Московской области в 2017 г., основным ее участником стала российская компания «Биокад».

«Аптечная сеть 36,6» планирует предоставлять данные своих клиентов

«Аптечная сеть 36,6» намерена продавать фармацевтическим компаниям обезличенные данные своих клиентов, рассказал «Ведомостям» директор интернет-проектов «36,6» Андрей Сорокин. Партнеры сети смогут использовать полученную информацию для таргетирования рекламы в интернете. Продавать данные российский фармрейтер будет либо самостоятельно, либо при помощи посредника – французской компании Weborama. «Аптечная сеть 36,6» передаст Weborama данные пользователей трех сайтов (apteka366.ru, gorzdrav.org и 366.ru), а также информацию, полученную в ходе реализации программ лояльности. Сайты ежемесячно посещает около 1 млн человек, программа лояльности насчитывает более 2 млн пользователей.

а различия в солевых/эфирных и т.д. формах клинически не значимы.

В противном случае ЛП по нормам ЕС и ЕАЭС признается гибридным со всеми вытекающими последствиями, т.е. потенциальной необходимостью проведения дополнительных доклинических и клинических исследований с целью его регистрации.

Следует отметить, что в США фармацевтически альтернативный воспроизведенный ЛП не может быть признан терапевтически эквивалентным, а значит, и взаимозаменяемым по отношению к соответствующему оригинальному ЛП, поэтому в США очень важно разделение ЛП на фармацевтически эквивалентные и фармацевтически альтернативные [25].

Референтный ЛП, ЛП сравнения и оригинальный ЛП

В контексте регистрации ЛП используются такие понятия, как оригинальный ЛП, референтный ЛП и ЛП сравнения. Указанные понятия в целом схожи между собой и нередко взаимозаменяемы, однако в определенных контекстах могут иметь разные значения, поэтому важно понимать различия между ними. Рассмотрим определения, приведенные в документах ЕАЭС [8]. Следует отметить, что нецелесообразно пользоваться определениями, приведенными в ФЗ-61 [18], поскольку они могут вводить в заблуждение.

В Правилах регистрации и экспертизы Союза содержатся следующие определения:

Оригинальный ЛП – это ЛП с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и выведен на мировой фармацевтический рынок на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований,

подтверждающих его качество, безопасность и эффективность.

Данное определение в целом отражает суть оригинального ЛП, однако содержит некоторую правовую неопределенность в отношении полноты доклинических и клинических исследований. Такую полноту следует толковать как комплекс исследований, описанных в части I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы Союза.

Именно такая юридическая конструкция используется в определении оригинального ЛП, приведенном в законодательстве ЕС, а также США [5, 26].

Кроме того, целесообразно отметить, что слово «оригинальный» практически не используется в зарубежных нормативно-правовых актах.

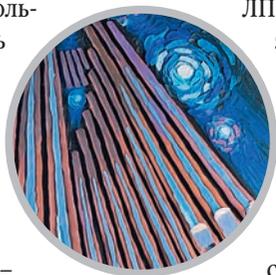
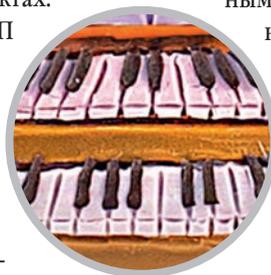
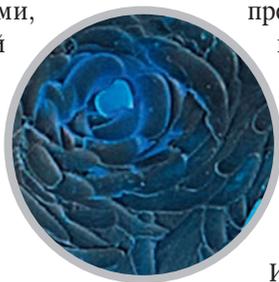
В США оригинальные ЛП называются *new drugs*, т.е. «новые лекарства», или препараты, регистрируемые на основании секции 505(b)(1) Федерального закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметике. В ЕС такие ЛП называют препаратами, зарегистрированными на основании самостоятельного досье, или препаратами, зарегистрированными в соответствии с параграфом 3 статьи 8 Директивы 2001/83/ЕС.

Согласно Правилам регистрации и экспертизы Союза, референтный ЛП – это ЛП, который используется в качестве препарата сравнения и является эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства ЛП. При этом английское слово «reference» переводится на русский язык как «ссылка», «эталон», «ориентир». В европейском законодательстве понятие «референтный» используется именно применительно к воспроизведенным, гибридным и биоаналогичным ЛП. В случае разработки таких препаратов референтным для них является оригинальный ЛП.

Следует обратить внимание, что референтный ЛП в документах ЕАЭС приравнивается к ЛП сравнения, что, безусловно, правильно и устраняет ту правовую коллизию, которая содержится в ФЗ-61, поскольку референтный ЛП обязательно должен быть оригинальным. В частности, при проведении исследований не меньшей эффективности референтным ЛП может быть ЛП, содержащий совсем другое лекарственное вещество, аналогичная ситуация может быть и в исследованиях превосходства над активным контролем либо при изменении процесса производства биоаналога ЛП – референтным в этом случае является биоаналог, произведенный до внесения изменений.

Применительно к воспроизведенным, гибридным и биоаналогичным ЛП в том случае, когда соответствующий оригинальный ЛП доступен на рынке, оригинальный и референтный ЛП совпадают. Если оригинальный ЛП на рынке отсутствует, то референтным является ЛП, выбранный уполномоченным органом. Принцип выбора определяется максимальной близостью референтного ЛП оригинальному. В США и ЕС такой выбор не является произвольным. Фармацевтическое законодательство указанных регионов предусматривает обязанность держателя регистрационного удостоверения на оригинальный ЛП извещать уполномоченный орган о своем намерении уйти с рынка [5, 25]. В этом случае уполномоченный орган предписывает передать технологию производства оригинального ЛП другому производителю, в данной ситуации он становится референтным ЛП.

Если трансфер технологии по каким-то причинам не состоялся и оригинальный и референтный ЛП различаются, необходимо помнить о следующем: с одной стороны, воспроизведенный ЛП должен «воспроизводить» оригинальный ЛП, но, с другой стороны, биоэквивалентность должна быть подтверждена



референтному ЛП. Перед разработчиком воспроизведенного ЛП не стоит прямая задача воспроизвести референтный ЛП.

Кроме того, при выборе оригинального/референтного ЛП необходимо учитывать, что:

оригинальный/референтный ЛП может производиться на разных производственных площадках для рынков разных стран, при этом возможны даже различия в составах; состав оригинального/референтного ЛП может изменяться со временем, в т.ч. в ходе фармацевтической разработки воспроизведенного ЛП. В некоторых случаях изменение состава оригинального ЛП во время разработки воспроизведенного может требовать доработки состава последнего для учета биофармацевтических изменений оригинального препарата с новым составом. Возможный сценарий: лабораторная разработка шла с использованием референтного препарата с прежним составом, но при переходе к проведению регистрационных исследований биоэквивалентности воспроизведенного препарата на рынок был выведен референтный препарат с новым составом.

Выбор референтного ЛП для проведения исследования биоэквивалентности в ЕАЭС

Целесообразно рассмотреть принципы выбора референтного ЛП для проведения исследования биоэквивалентности в ЕАЭС и возникающие в связи с этим сложности.

В соответствии с параграфом 18 Правил изучения биоэквивалентности Союза при выборе референтного ЛП исходят из следующей последовательности:

Оптимальным вариантом является оригинальный ЛП, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе (это т.н. «зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат»).

В случае отсутствия зарегистрированного в Союзе оригинального препарата надлежит использовать оригинальный ЛП, зарегистрированный в государстве, уровень требований

к регулированию фармацевтического рынка в котором не ниже уровня, установленного в Союзе.

Если оригинальный препарат не доступен ни в Союзе, ни за рубежом, то выбирается воспроизведенный ЛП, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному ЛП. Выбор согласовывается Экспертным комитетом по лекарственным средствам для медицинского применения, учрежденным в составе ЕЭК.

При невозможности прибегнуть к первым трем вариантам допускается использовать ЛП, имеющий стаж применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет. При этом также требуется предварительное одобрение Экспертного комитета.

Целесообразно рассмотреть правовые и регуляторные последствия предложенного подхода к выбору референтного ЛП.

Очевидно, что использование оригинального ЛП, зарегистрированного по меньшей мере в одном из государств-членов Союза, является оптимальной стратегией. При этом разработчикам и экспертам необходимо учитывать, что оригинальный ЛП может производиться на разных площадках, с разными составами для разных рынков. Этот вопрос необходимо учитывать на этапе как разработки, так и экспертизы. ЛП при данном варианте выбора референтного препарата необходимо воспроизводить по отношению к оригинальному, состав, технология и место производства которого зарегистрированы для рынка Союза.

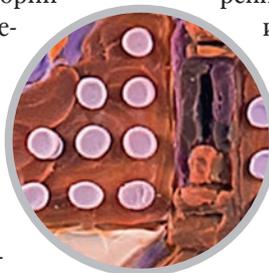
Если выбирается оригинальный препарат с составом, технологией или местом производства, отличными от зарегистрированных в Союзе, то фактически выбор осуществляется в соответствии с пунктом (б) параграфа 18, что может быть нарушением Правил, если вариант (а) возможен.

Оригинальный ЛП может отсутствовать на рынке Союза. Отсутствие может быть временным или постоянным. Временное отсутствие может быть обусловлено различными причинами. К сожалению, законодательство Союза не предусматривает обязательное информирование держателями регистрационных удостоверений уполномоченных органов об отсутствии лекарств на рынке, что не только мешает разработке воспроизведенных ЛП, но и может приводить к дефициту лекарств и проблемам в лекарственном обеспечении. В ЕС и США держатели регистрационных удостоверений в обязательном порядке

информируют регуляторов о проблемах с поставками, а также об уходе с рынка [5, 25].

Постоянное отсутствие референтного препарата может быть обусловлено, помимо прочего, коммерческими и фармаконадзорными причинами. В случае фармаконадзорных причин, очевидно, нельзя допускать разработки воспроизведенных ЛП.

Если оригинальный препарат отсутствует на рынке Союза по коммерческим причинам, то пункт (б) параграфа 18 предусматривает использование оригинального ЛП, зарегистрированного за рубежом. При этом страна происхождения оригинального препарата должна иметь строгое регулирование лекарств. Очевидно, что к таковым должны причисляться постоянные члены ИСН (т.е. ЕС, США, Япония, Канада и Швейцария), однако в 2017 г. бразильский, южнокорейский и китайский регуляторы также стали членами ИСН. Процедура отнесения страны к имеющей регулирование, по меньшей мере эквивалентное регулированию Союза, не определена. Следует отметить, что, например, в ЕС предусмотрены специальные документы и процедуры по установлению соответствия других стран критериям ЕС по уровню регулирования, включая проведение выездных инспекций



зарубежных регуляторов, а также анализ законодательства [5].

Сам по себе вариант использования иностранного оригинального препарата также является довольно противоречивым. В случае успешной разработки и регистрации воспроизведенного ЛП регулятор фактически признает безопасностью и эффективность не только такого воспроизведенного препарата, но и соответствующего оригинального препарата, не зарегистрированного в Союзе, без проведения экспертизы последнего. Тогда возникает закономерный вопрос: если производитель оригинального препарата затем подаст заявление о регистрации в ЕАЭС, нужна ли его экспертиза? Если экспертиза все же проведена и принято решение об отказе в регистрации, следует ли вывести все генерики с рынка? Более того, если признана регистрация, осуществленная в ЕС или США, нужно ли вообще проводить экспертизу ЛП, зарегистрированных в этих регионах? Не целесообразнее ли тогда сосредоточить ресурсы в других областях регулирования лекарств? Возможно, в случае упрощения регистрации оригинальных лекарств, зарегистрированных в государствах – членах ИСН, удалось бы повысить и доступность генериков, поскольку период исключительности данных в государствах – членах Союза достаточно короткий либо вовсе отсутствует.

Кроме того, для данного варианта также необходимо учитывать разные составы, технологии и места производства. Очевидно, что оптимальным для Союза является использование оригинальных ЛП европейского происхождения.

Эти рассуждения применимы и к биоаналогам.

Третий вариант, т.е. использование воспроизведенного ЛП, подтвердившего свою биоэквивалентность оригинальному, при отсутствии оригинального препарата на мировом рынке, также является

противоречивым. Как было сказано ранее, в США, например, оригинатор не может просто уйти с рынка, не передав технологию производства другому производителю (при условии значимости препарата для нужд здравоохранения), чтобы можно было получить референтный препарат, максимально приближенный к оригинальному. В ЕАЭС такое возможно. Критерии третьего варианта не вполне научно обоснованы. К примеру, зачем нужна регистрация потенциально референтного воспроизведенного препарата во всех пяти государствах-членах, если подтверждена его биоэквивалентность оригинальному ЛП. Вероятно, достаточно того, чтобы при данном варианте референтный препарат выбирался Экспертным комитетом. Упоминание о подтверждении биоэквивалентности с оригинальным ЛП избыточно, ибо подтверждение биоэквивалентности является неотъемлемым элементом юридического определения воспроизведенного ЛП. Вместе с тем настоятельно рекомендуется рассматривать альтернативные основания регистрации (отличные от воспроизведенности), рассмотренные ранее. Наконец, четвертый вариант в целом также не имеет научных оснований выбора. Требование о 25-летнем опыте использования ЛП также произвольно, в данном случае отсутствует какое-либо упоминание о подтверждении безопасности и эффективности. Единственным положительным рациональным критерием является согласование выбора референтного препарата с Экспертным комитетом. Очевидно, что данная норма касается препаратов наследия, однако была бы целесообразна специальная процедура, реализуемая под началом Экспертного комитета, по оценке профиля безопасности и эффективности такого ЛП с возможным определением условий дальнейшего нахождения на рынке. Таким образом, подходы к выбору референтного ЛП в целях регистрации воспроизведенных ЛП требуют более глубокого осмысления. Кроме

того, мы считаем, что целесообразно обратиться к концепции «международного компаратора» (*international comparator pharmaceutical products*), поддерживаемой Всемирной организацией здравоохранения [27].

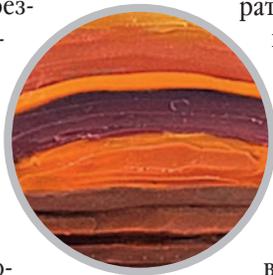
Какой препарат использовать – оригинальный или референтный?

Необходимо отметить, что действующее законодательство ЕАЭС предусматривает два определения воспроизведенного ЛП. Первое содержится в Правилах регистрации и экспертизы Союза, второе – в Правилах проведения исследований биоэквивалентности Союза. Правила регистрации и экспертизы Союза гласят, что воспроизведенный ЛП – ЛП, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Тогда как Правила проведения исследований биоэквивалентности Союза устанавливают, что воспроизведенный ЛП – ЛП, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность которого референтному ЛП подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Поскольку Правила регистрации и экспертизы Союза различают понятия «референтный» и «оригинальный» (определения мы рассмотрели ранее), то остается неясным, являются ли такие различия умышленными, или они носят случайный характер, и возможна ли регистрация воспроизведенного ЛП в Союзе с использованием референтного ЛП, отличного от оригинального?

Возможность проведения исследования биоэквивалентности

Проведение исследования биоэквивалентности связано с возможностью определения либо экспозиции анализируемого вещества (системной или в месте действия), либо влияния анализируемого вещества на организм (оценка биомаркера)



или с возможностью моделирования экспозиции анализируемого вещества в условиях *in vitro*.

Следует отметить, что нецелесообразность проведения исследования биоэквивалентности, например для растворов для в/в введения, не тождественна невозможности проведения исследования биоэквивалентности. Это особенно важно понимать в России, поскольку многие продолжают считать, что норма ФЗ-61 о невозможности проведения исследования биоэквивалентности распространяется на инъекционные лекарственные формы. В действительности в отношении инъекционных лекарственных форм осуществляется биоэвейвер, а проведение исследования биоэквивалентности возможно, но нецелесообразно, поскольку биоэквивалентность таких водных растворов самоочевидна.

Строго говоря, исследование биоэквивалентности можно провести всегда, варьируют только конечные точки: фармакокинетические, фармакодинамические, клинические или *in vitro*. Однако в некоторых случаях такое исследование трудно выполнимо из-за сложности дизайна (ограниченности размера популяции, например в случае воспроизведенных онкологических ЛП; сложности регистрации фармакодинамических/клинических эффектов при невозможности оценки фармакокинетических/*in vitro*-параметров, например у местных лекарственных форм хондропротекторов; наконец, конечная точка может быть сильно отдаленной) или этических ограничений (например, в случае исследования некоторых онкологических лекарств). К примеру, в ЕС зарегистрирован глатирамера ацетат по суррогатной конечной точке – динамике изменения числа воспалительных очагов в головном мозге после 9 месяцев применения сравниваемых препаратов, но фактически это было исследование биоэквивалентности [28], тогда как в США воспроизведенный препарат глатирамера был зарегистрирован на основании фармацевтической эквивалентности (были проведены

углубленные исследования, показана сопоставимость технологии производства) [29].

Сопоставимость структурной организации лекарственной формы – новое требование FDA/EMA в отношении ряда воспроизведенных ЛП, которые отличаются сложностью строения. Это обусловлено тем, что в ряде случаев комбинация фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, достаточная для многих генериков, не способна обеспечить клиническую сопоставимость, в связи с чем требуется подтверждение сопоставимости структурной организации действующих и вспомогательных веществ в пределах ЛП. Такая сопоставимость именуется Q3-сопоставимостью [30]. Нередко это предполагает также сопоставимость технологии производства.

Программа исследований биоэквивалентности

Для подтверждения биоэквивалентности нередко требуется несколько исследований. Дополнительное исследование может быть связано с необходимостью оценки влияния приема пищи на биодоступность в дополнение к ее оценке в условиях натощак. Следует отметить, что в США гораздо чаще требуют проводить исследования после приема пищи [30]. Единое видение данного вопроса в мире пока отсутствует. Следует также учитывать необходимость проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* для дополнительных дозировок при невозможности биоэвейвера дополнительных дозировок.

Что касается одноединичных лекарственных форм с модифицированным высвобождением, то каждая дозировка, согласно требованиям ЕС, подлежит оценке по меньшей мере в рамках одного исследования биоэквивалентности [31]. Наконец, в ЕС при определенных условиях предусмотрено проведение

исследований биоэквивалентности при многократном дозировании [31]. В регистрационном досье необходимо обосновать программу проведенных исследований биоэквивалентности, в т. ч. мотивировать ненужность проведения исследований в соответствующих условиях и для дополнительных дозировок.

Биоэвейвер в Евразийском экономическом союзе

Документами ЕАЭС допускается 4 вида биоэвейвера:

- ◆ биоэквивалентность самоочевидна, например в случае истинных растворов, газов;
- ◆ биоэвейвер для дополнительных дозировок;
- ◆ биоэвейвер по биофармацевтической классификационной системе;
- ◆ биоэвейвер при установленной *in vitro/in vivo*-корреляции.

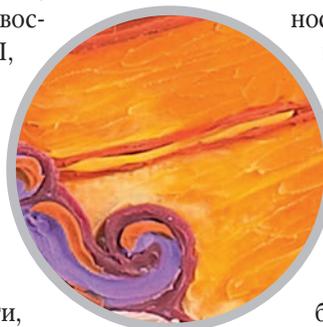
В регистрационном досье необходимо предоставить обоснование выполнения всех условий биоэвейвера.

Биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость

В завершение рассмотрим вопрос о том, как соотносятся биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость, поскольку эти понятия по-разному используются в разных регионах, что может вызвать путаницу.

Биоэквивалентность – это сопоставимость скорости и степени поступления одинакового действующего вещества или действующего начала к месту своего действия из разных ЛП. Понимание сути биоэквивалентности в мире в целом одинаково, тогда как интерпретация терапевтической эквивалентности

имеет региональные различия. В США – это научная концепция, лежащая в основе взаимозаменяемости; биоэквивалентность является одним из критериев терапевтической эквивалентности. В ЕС терапевтическая эквивалентность



упоминается в ряде научных руководств, посвященных разработке воспроизведенных ЛП, в качестве альтернативы биоэквивалентности. Европейскому понятию терапевтической эквивалентности в США соответствует «биоэквивалентность по клиническим конечным точкам». Вместе с тем в европейском законодательстве отсутствует определение терапевтической эквивалентности, поэтому трудно охарактеризовать, что под ней подразумевается.

В России исследование терапевтической эквивалентности воспринимается как альтернатива исследованию биоэквивалентности, поскольку исследование биоэквивалентности мыслится только в фармакокинетических рамках, тогда как исследование терапевтической эквивалентности, согласно ФЗ-61, – это исследование по фармакодинамическим или клиническим конечным точкам. Данное восприятие концептуально не проработано. В частности, в исследовании изучается только одна конечная точка, выбор которой обычно не обосновывается. Безопасность изучается на выборке небольшого размера в течение короткого срока. Фактически предполагается экстраполяция сопоставимости по одной клинической конечной точке на все остальные. Однако какой-либо анализ концепции отсутствует, она воспринимается на веру, т.е. является ненаучной. В этом контексте ее легко можно спутать с такими клинико-статистическими конструкциями, как не меньшая эффективность и эквивалентность. Отличие исследования биоэквивалентности по клинической конечной точке от исследования

терапевтической эквивалентности в данном случае заключается в том, что доказательство сопоставимости по одному клиническому признаку признается подтверждением сопоставимой биодоступности, а сопоставимая биодоступность позволяет экстраполировать сопоставимость на все остальные клинические свойства воспроизведенного ЛП.

В США терапевтическая эквивалентность – это научная концепция для подтверждения эквивалентной безопасности и эффективности воспроизведенных ЛП, основанная на таких научных критериях, как фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, GMP, соблюдение стандартов качества и одинаковость информации о препарате [25].

Взаимозаменяемость в классическом понимании – это социально-экономическая категория, являющаяся совокупностью терапевтической эквивалентности и фармакоэкономики, большую роль здесь играют вопросы цены и доступности взаимозаменяемого ЛП. Взаимозаменяемый ЛП может быть не столь оптимален по вторичным характеристикам (например по сроку годности, составу вспомогательных веществ, строению и внутренней организации лекарственной формы, если они не значимы для фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности), нежели оригинальный ЛП, однако это допускается в обмен на ценовую доступность.

В России признание взаимозаменяемости преследует исключительно экономические цели, не оставляя места научным критериям подтверждения терапевтической эквивалентности, что устраняет социальную ориентированность, поскольку при таком подходе из контекста выпадает необходимость получения пациентами эквивалентных альтернатив оригинальным ЛП. Несоблюдение научных критериев делает препараты терапевтически неэквивалентными, а значит, и невзаимозаменяемыми. Несоблюдение фармакоэкономических критериев не делает препараты терапевтически неэквивалентными, однако вопросы взаимозаменяемости определяются уже социально-экономическими факторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках ЕАЭС создана система, дающая твердое научное основание для доступа на рынок государств – членом Союза безопасных, эффективных и качественных воспроизведенных и гибридных ЛП, что является большим достижением в области охраны здоровья населения. Система основана на европейских и общемировых стандартах, она достаточно глубоко проработана и требует усилий для ее понимания, а также дополнительных ресурсов для ее реализации. Однако нельзя не отметить ряд методологических проблем, которые, мы надеемся, можно будет решить за счет доработки действующих документов рабочей группой по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, действующей при ЕЭК.



ИСТОЧНИКИ

1. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85. Справочно-правовая система «Электронный фон правовой и нормативно-технической

документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026107> (дата обращения: 06.04.2018).

2. Номенклатура лекарственных форм. Утв. Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 года № 172. Справочно-правовая система «Электронный фон правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/420328287> (дата обращения: 06.04.2018).

3. Chapter 1 – Marketing Authorisation of Volume 2A – Procedures for marketing authorization / EudraLex – Volume 2 – Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev7_201712.pdf (дата обращения: 06.04.2018).
4. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart A, §314.3. Electronic Code of Federal Regulations. URL: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=5bf93b242a035b681af35b99c0e03231&mc=true&node=se21.5.314_13&rgn=div8 (дата обращения: 06.04.2018).
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 16/11/2012). URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf (дата обращения: 06.04.2018).
6. Prestalia (perindopril arginine and amlodipine) Tablets / Summary Review. U.S. Food and Drug Administration [2015]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205003Orig1s000SumR.pdf (дата обращения: 06.04.2018).
7. Rautio J, Kärkkäinen J, Sloan KB. Prodrugs – Recent approvals and a glimpse of the pipeline. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017), doi: 10.1016/j.ejps.2017.08.002.
8. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78. Справочно-правовая система «Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026097> (дата обращения: 06.04.2018).
9. Day 80 assessment report – New active substance status template rev. 10.16. European Medicines Agency [2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2011/10/WC500116279.doc (дата обращения: 06.04.2018).
10. Considerations given to designation of a single stereo isomeric form (enantiomer), a complex, a derivative, or a different salt or ester as new active substance in relation to the relevant reference active substance. European Medicines Agency [2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/11/WC500134993.pdf (дата обращения: 06.04.2018).
11. Chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances. European Medicines Agency [2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/01/WC500199915.pdf (дата обращения: 06.04.2018).
12. Product-Specific Guidances for Specific Products Arranged by Active Ingredient: Enoxaparin Sodium [draft]. U.S. Food and Drug Administration [2011]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM277709.pdf> (дата обращения: 06.04.2018).
13. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins, review 1. European Medicines Agency [2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf (дата обращения: 06.04.2018).
14. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 89. Справочно-правовая система «Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116> (дата обращения: 06.04.2018).
15. The Human Medicines (Amendment) Regulations 2017: Amendment to the Human Medicines Regulations 2012. UK Statutory Instruments 2017 No. 715 Medicines. URL: http://www.legislation.gov.uk/ukSI/2017/715/pdfs/ukSI_20170715_en.pdf (дата обращения: 09.04.2018).
16. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin [draft]. U.S. Food and Drug Administration [2017]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM277709.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
17. Standard Terms: Introduction and Guidance for Use (Version 2.1.1–4 January 2018). European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. URL: https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf (дата обращения: 09.04.2018).
18. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изм. и доп. по состоянию на 28 декабря 2017 г. Справочно-правовая система «Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации». URL: <http://docs.cntd.ru/document/902209774> (дата обращения: 09.04.2018).
19. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart C, §314.94. Electronic Code of Federal Regulations. URL: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=391a32b4a059e1fc7c879efc0c1c223&mc=true&node=sp21.5.314.c&rgn=div6*se21.5.314_194 (дата обращения: 09.04.2018).
20. Guideline on Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency [2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (дата обращения: 09.04.2018).
21. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration [2017]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
22. Paracetamol 500 mg, tablets IPS N. V., Belgium. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands [2010]. URL: <https://db.cbqg-meb.nl/mri/par/nlh-1602-001.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
23. Paracetamol 500mg/5ml Oral Solution (paracetamol). UK Public Assessment Report: Decentralised Procedure [2016]. URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con711210.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
24. Botanical Drug Development: Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration [2016]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458484.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
25. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 38th ed. U.S. Food and Drug Administration [2018]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
26. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart C, §314.50. Electronic Code of Federal Regulations. URL: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=c67bb9c239594afc6db11fe52875ec0f&mc=true&node=se21.5.314_150&rgn=div8 (дата обращения: 09.04.2018).
27. Annex 5 'General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products' in Fifty-first report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no. 1003). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf?ua=1 (дата обращения: 27.05.2018).
28. Brabio 20 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate). Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands [2016]. URL: <https://db.cbqg-meb.nl/Pars/h115980.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
29. Glatopa (glatiramer acetate), 20mg/ml. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration [2015]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458484.pdf> (дата обращения: 09.04.2018).
30. FDA Bioequivalence Standards / L.X. Yu, B.V. Li. Springer (2014). 472 p.
31. Guideline on pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms. European Medicines Agency [2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf (дата обращения: 09.04.2018).