

**ИССЛЕДОВАНИЯ
БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ
При доказательной медицине**

- *Проблема биоэквивалентности ЛС имеет большое клиническое, фармацевтическое и экономическое значение, так как одни и те же препараты выпускаются многими фирмами с использованием различных вспомогательных веществ в разных количествах и с применением различных технологий. Эта же проблема иногда возникает при сравнении различных серий препарата, выпускаемого одним и тем же производителем.*

- В 1991 г. в Канаде и в 1994 г. в Нидерландах при официальной поддержке ВОЗ были проведены международные конференции, посвященные развитию стандартов и требований к регистрации и контролю качества за выпускаемыми генерическими препаратами.

- На основе высказанных предложений в 1993 и 1994 гг. в Женеве в рамках ВОЗ были проведены три консультативных совещания, в которых участвовали представители фармацевтической промышленности, включая производителей генерических препаратов и представителей органов по контролю за лекарственными препаратами. Как результат этой работы было создано руководство по оценке качества генерических препаратов, основная идея которого заключается в том, что генерические препараты должны соответствовать таким же стандартам качества, эффективности и безопасности, как уже применяемые оригинальные (патентованные) препараты.

- Для решения этой проблемы в странах ЕС было принято "Руководство по проведению исследований биодоступности и биоэквивалентности» которое в 2001г. дополнено новым руководством, принятым Комитетом по патентованным лекарственным препаратам при Европейском агентстве по оценке ЛС (ЕМЕА). Основой для установления единого как для стран ЕС, Японии и США, так и для стран СНГ стандарта, призванного способствовать взаимопризнанию клинических данных, послужила Директива Совета ЕС 75/318 ЕЕС от 20.05.75 "О сближении законов государств-членов в отношении аналитических, фармакотоксикологических и клинических норм и протоколов по испытанию лекарственных препаратов".

- В настоящее время все основные законодательные акты в области лицензирования и контроля за ЛС объединены в единый документ - Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 6 ноября 2001 г. "О своде законов в отношении лекарственных препаратов для человека".

Терапевтическая эквивалентность

- Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью как и препарат сравнения. Лекарственные препараты могут считаться терапевтически эквивалентными только в том случае, если они фармацевтические эквивалентны и можно ожидать, что эти препараты будут проявлять одинаковый клинический эффект и обладать одинаковым профилем безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями на этикетке.

- На практике, отмечается в руководстве ЕМЕА, наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых препаратов. Однако, понятие биоэквивалентности не исчерпывается только сходной биодоступностью сравниваемых ЛС. ВОЗ, как и агентства по контролю за лекарственными препаратами разных стран (FDA, ЕМЕА и др.), указывает, что биоэквивалентность можно доказать только в отношении фармацевтических эквивалентных препаратов, а в ЕС и США и фармацевтических альтернативных.

- Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентными и содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, если они производятся в соответствии с теми же или сравнимыми фармакопейными и другими соответствующими стандартами, а также требованиями GMP (Надлежащая производственная практика).

- Кроме того, биоэквивалентные ЛС, для того, чтобы считаться терапевтически эквивалентными, должны содержать безопасные вспомогательные вещества с хорошо установленными свойствами, поскольку, как подчеркивается в руководстве ЕС о проведении клинических исследований по биоэквивалентности, ее подтверждение еще не является свидетельством терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов. Обычно при оценке клинической эквивалентности требуется проведение исследований *in vivo* или предоставляется подтверждение, что в отдельном случае нет необходимости в проведении такого исследования. Виды исследований, проводимых *in vivo*, включают исследования биоэквивалентности, фармакодинамики и сравнительные клинические испытания.

- В большинстве случаев различия в терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества, обусловлены отличием в их биодоступности (количество лекарственного вещества, которое попадает в системный кровоток, и скорости, с которой этот процесс происходит), а значит, и в биоэквивалентности. Оценку биоэквивалентности ЛС в настоящее время считают одним из основных методов медико-биологического контроля качества генерических препаратов.

Изучение биоэквивалентности - один из видов клинических испытаний лекарственных средств

- Биодоступность - это скорость и степень, с которой активная субстанция всасывается из готовой лекарственной формы и накапливается в месте ее предполагаемого действия. Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они фармацевтические эквивалентны или альтернативны и если их биодоступность после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы.

- Биоэквивалентные лекарственные препараты - это фармацевтические эквивалентные или фармацевтические альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях. Фармацевтические альтернативные лекарственные препараты содержат одинаковые лекарственные вещества, но являются разными солями, эфирами или комплексами этих веществ.

- Согласно Директиве 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 6 ноября 2001г. планирование, проведение и отчеты обо всех этапах клинических испытаний, в том числе исследований биодоступности и биоэквивалентности, должны соответствовать нормам надлежащей клинической практики (Часть 4В приложения к Директиве, п. I.I). В Руководстве GCP (Надлежащая, клиническая практика) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации ЛС для человека также сказано, что все исследования биоэквивалентности должны проводиться в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской Декларации для врачей 1964-2000гг.).

- В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости аналогичных препаратов, доступных из различных источников (так называемые "многоисточниковые" лекарственные средства) отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик (то есть фармакологических свойств, например, расширение зрачка, изменение сердечного ритма или кровяного давления), сравнительных клинических испытаний в ограниченном объеме, испытаниях *in vivo*.

- Наконец, в ряде случаев специальных доказательств терапевтической эквивалентности не требуется. при условии, что все химические показатели (например, профиль примесей), фармацевтические (например, стабильность) и производственные (GMP) соответствуют избранному эталону. Иными словами, считается, что в этих случаях соответствие технических параметров само по себе гарантирует терапевтическую эквивалентность.

- Наконец, о проблеме замены лекарственных средств. Полная терапевтическая замена запрещена во всех странах. Отношение к генерической замене неодинаково, и это связано с различиями в организации систем здравоохранения. В США и Канаде, например, фармацевту разрешено проводить генерическую замену, если врач ее не запретил, что должно быть указано в рецептурном бланке. В Великобритании проведение генерической замены фармацевтом запрещено. Генерическая замена там разрешена только в госпиталях. В Германии врачу необходимо отметить в рецепте, что он согласен на замену препарата.

Внедрение единого дистрибьютора лекарств в РК

- Слишком велика стоимость лекарств, поставляемых частными компаниями.
- Кроме того разные подходы не стимулировали развития отечественного производства, увеличения Казахстанского содержания на рынке.
- В связи с этим было необходимо создать в РК новую единую систему и дистрибьюции ЛС для государственного сектора здравоохранения.
- Создать единый дистрибьютор и оператор по закупку и доставке ЛС в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. «СК – Фармация» в РК.
- Главное централизованный закуп должна была значительно снизить цены на лекарства.

- С этой точки зрения предполагалось создать соответствующую инфраструктуру – склады, логистику, а также вести четкий мониторинг движения ЛС и их стоимости.
- Поставлена задача, чтобы производить в РК 50 % всех требуемых республике ЛС.

- В ближайшие годы в РК планируется построить более 30 фармацевтических производств. Заказчик МЗ РК.
- 2009 г. компанией «СК – Фармация» был проведен первый «пилотный» тендер по закупку ЛС по 27 наименованиям, с результатом, которого стала экономия бюджетных средств на сумму 700 млн. тенге.
- Закупочные цены «СК – Фармация» в среднем снизились на 40% (в два раза).

- По некоторым наименованиям ЛС наблюдалось снижение стоимости до 77 %.
- 2009 г. 25 декабря договоры заключены по 745 лотам (70% от общего объема закупаемых в рейтингах лекарств, оставшуюся часть обеспечивают на местах) на общую сумму 29.9 млрд. тенге (всего МЗ было выделено на закуп 34.5 млрд.тенге). Экономия составила порядка 4,5 млрд.тенге.

- По 167 наименованиям на сумму 6,5 млрд. тенге победителями стали отечественные производители. Это позволило увеличить долю отечественного производства в государственном лечебном обеспечении с 8-10% до 23%. Такие высокие показатели казахстанского содержания в общем объеме закупки фармацевтических препаратов достигнуты в РК впервые.
- Доля казахстанских компаний привнесила 50 %.