

УДК 615.03

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ ПО ПОДГОТОВКЕ ДОКУМЕНТОВ

^{1,2}Журавлева М.В., ^{1,2}Кукес В.Г., ¹Олефир Ю.В., ¹Романов Б.К., ^{1,2}Прокофьев А.Б.,
^{1,2}Сереброва С.Ю., ^{1,2}Городецкая Г.И., ^{1,2}Архипов В.В.

¹ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, e-mail: prokofyev56@gmail.com

Определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов осуществляется путем экспертизы, проводимой в процессе государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения. В статье дан обзор существующей современной нормативно-правовой базы и проектов нормативных документов, которые регулируют порядок обращения взаимозаменяемых лекарственных препаратов применительно к типовым инструкциям по медицинскому применению. В представленном материале проанализировано более 70 действующих нормативных документов. Подробно обсуждены встречающиеся в современной нормативной документации определения для двух похожих терминов, которые могут иметь определенные отличия: воспроизведенный лекарственный препарат (ЛП) и взаимозаменяемый ЛП. Воспроизведенный ЛП не обязательно является взаимозаменяемым. Выделены некоторые различия нормативно-правовой базы РФ и ряда стран СНГ, ЕС, касающиеся вопросов подготовки и содержания типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов (ТИМПВЛП). Отмечена необходимость учитывать не только сопоставимость биоэквивалентности как эквивалент взаимозаменяемости лекарственных препаратов, но и ряд других признаков. Для дальнейшей гармонизации нормативно-правового регулирования в области формирования ТИМПВЛП важное значение для развития данного вопроса принадлежит анализу современной нормативно-правовой базы при подготовке документов касающихся данного вопроса.

Ключевые слова: типовая инструкция по медицинскому применению, взаимозаменяемые лекарственные препараты, вспомогательные вещества, доклинические исследования, клинические исследования, обращение лекарственных средств, нормативно-правовые документы

ACTUALE QUESTIONS OF INTERCHANGEABLE DRUGS: MODERN REGULATORY DOCUMENT ANALYSIS

^{1,2}Zhuravleva M.V., ^{1,2}Kukes V.G., ¹Romanov B.K., ^{1,2}Prokofiev A.B., ^{1,2}Serebrova S.Y.,
^{1,2}Gorodetskaya G.I., ^{1,2}Arkhipov V.V.

¹Scientific Centre on Expertise of Medicinal Application Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: prokofyev56@gmail.com

This article presents a review on modern regulatory and legal framework and regulatory document drafts governing the order of interchangeable drug circulation relating to the standard instructions for medical use; in total it was analyzed more than 70 documents. There are two similar but different concepts in regulatory documents terms definition: a generic medicine and interchangeable drug. Generic medicine is not necessarily interchangeable drug. Determination of medicines interchangeability is carried out by examination in the process of medical drug state registration. Certain differences are highlighted in the regulatory framework of the Russian Federation, some CIS countries and European Union relating to the preparation and content of the interchangeable drugs Standard instructions for medical use. Not only the necessity to consider the bioequivalence comparability as equivalent of interchangeable drugs is noted, but also a number of other factors, which include excipients characteristics, the therapeutic equivalence establishment by results of preclinical and clinical studies. The differences in the analysis of regulatory documents concerning this issue are the basis for further harmonization of the legal and regulatory framework in the field of standard instructions for medical use formation.

Keywords: standard instruction for medical use, interchangeable drugs, excipients, preclinical studies, clinical trials, circulation of Medicines, regulatory and legal framework

1. Порядок обращения взаимозаменяемых лекарственных препаратов применительно к Типовым инструкциям по медицинскому применению и анализ современной нормативно-правовой базы, регулирующей данный порядок

Основной закон регулирующий все основные процессы, связанные с лекарственным препаратом (ЛП) от создания хими-

ческой молекулы до процесса завершения «жизненного цикла» и ухода из обращения, является Федеральный закон №61-ФЗ от 16.04.10 «Об обращении лекарственных средств» [1,4]. К сфере регулирования этого закона относятся правоотношения, связанные с обращением лекарственных средств, включающие основные этапы обращения лекарственного средства от этапа разработки до уничтожения лекарственного средства.

Проведен анализ современных документов, регулирующих порядок обращения лекарственных средств применительно к Типовым инструкциям по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов (ТИМПВЛП) по действующим современным нормативно-правовым документам включая Российскую Федерацию и другие государства-члены ЕАЭС. Также проведен анализ нормативно – правовых документов, принятых в Европейском Союзе, других государствах и международных организациях [1, 6, 21].

В нормативной документации при определении терминов есть два похожих, но отличающихся понятия: воспроизведенный ЛП и взаимозаменяемый ЛП. Определение и того и другого понятия содержатся в ФЗ-61 в Статье 4 (раздел. Основные понятия) [2, 4].

Воспроизведенный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями (пункт 12) [2, 3].

Взаимозаменяемый лекарственный препарат – лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющих эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения (пункт 12.3).

В современной нормативной базе эти термины несколько разделены [1, 2]. Таким образом, воспроизведенный ЛП не обязательно является взаимозаменяемым (хотя может им быть) и наоборот.

Федеральным Законом N 429–ФЗ от 22 декабря 2014 года введены ряд важных изменений, в том числе касающихся взаимозаменяемых лекарственных препаратов. Федеральный Закон N 429–ФЗ от 22 декабря 2014 года «О внесении изменений в федеральный закон №61–ФЗ «Об обращении лекарственных средств» вносит изменения в ФЗ-61. При этом все основные понятия, в том числе и вопросы взаимозаменяемости, и порядки находятся в настоящее время в ФЗ-61 [1,3].

Порядок и определение «взаимозаменяемый лекарственный препарат» введено Федеральным Законом N 429–ФЗ от 22 декабря 2014 года «О внесении изменений

в федеральный закон Об обращении лекарственных средств»», который вступил в силу с 1 июля 2015 года. [1, 4].

В этой же статье приводится определение референтного препарата: референтный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона <...> в отношении лекарственных средств для медицинского применения в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата [6,17,18].

Законодательно дано определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов, которое можно охарактеризовать как сравнение референтного и взаимозаменяемого лекарственных препаратов и установление на основании такого сравнения их эквивалентности. В процессе государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется данное сравнение путем проводимой экспертизы. [21].

2. Формирование Реестра типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных средств: анализ действующих нормативно-правовых документов

Вопрос формирования Реестра ТИМПВЛП имеет важное методологическое и практическое значение. Федеральный Закон N 429–ФЗ от 22 декабря 2014 года «О внесении изменений в федеральный закон №61–ФЗ «Об обращении лекарственных средств»» вносит изменения в Статью 5 «Полномочия федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств» добавлен пункт 22: касающийся Реестра типовых инструкций по медицинскому применению. Данная Статья предписывает формирование Реестра, а также определено, что это будет ответственность МЗ РФ, и в ближайшее время появятся новые нормативно-правовые акты по данному разделу регулирования [4, 11, 14].

Современные нормативно-правовые документы предусматривают определение

взаимозаменяемости лекарственных препаратов в следующих случаях:

– при проведении государственной регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации;

– при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат для медицинского применения, при наличии заявления об определении взаимозаменяемости, поданного держателем или владельцем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат для медицинского применения.

Необходимо отметить, что со стороны ФАС были даны предложения, касающиеся обсуждения вопроса о том, что инструкция взаимозаменяемого ЛП не должна превосходить инструкцию референтного ЛП [5]. Приводятся примеры, когда у взаимозаменяемого ЛП прописано больше показаний, меньше побочных эффектов и т.п. Это также необходимо учитывать при формировании ТИМПВЛП.

Анализ документа «Предложения ФАС по развитию конкуренции на рынках лекарственных средств на 2015–2016 годы» (документ создан в конце 2014 года) показал, что одним из предложений со сроком реализации январь 2018 года являются:

- Принятие приказа Минздрава России о реестре типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

- Введение требований унификации инструкций по медицинскому применению, установление автоматического внесения изменений во все аналогичные препараты при изменении данных о противопоказаниях и побочных эффектах одного из взаимозаменяемых лекарственных средств.

Для формирования структуры ТИМПВЛП важно провести анализ всех существующих положений в действующих нормативно-правовых документах, которые определяют правила терминологической принадлежности ЛП к категории взаимозаменяемый ЛП [6,7,10].

Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения вводятся Постановлением Правительства РФ от 28.10.2015 N 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (вместе с «Правилами определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения») [2].

В процессе государственной регистрации лекарственного препарата определяется

взаимозаменяемость лекарственных препаратов на основании сравнения с референтным лекарственным препаратом по параметрам, определенным Федеральным законом от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» при проведении экспертизы качества лекарственного средства или экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата [12,17,20].

Вывод о взаимозаменяемости (невзаимозаменяемости) лекарственного препарата оформляется в виде приложения к заключению комиссии экспертов по форме, утверждаемой Минздравом России.

В рамках создания ТИМПВЛП важным для анализа является документ – «Решение о состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств – участников СНГ» [5,7]. Это решение основано на Докладе: «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств – участников СНГ».

Совет глав Правительств Содружества Независимых Государств в том числе решил:

Правительствам государств – участников СНГ при развитии рынка лекарственных средств и совершенствовании его регулирования необходимо учитывать выводы и предложения, содержащиеся в Докладе, обратив особое внимание на формирование необходимых регуляторных правил и решение вопроса взаимозаменяемости лекарственных средств [5,7].

Предложения, представленные в Докладе, касаются инструкций взаимозаменяемых ЛП. Предложено установить нормативными актами единообразие содержания инструкций воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов, автоматическое внесение изменений в инструкции по медицинскому применению всех аналогичных препаратов при изменении данных о противопоказаниях и побочных эффектах одного из взаимозаменяемых лекарственных средств, а также создание номенклатуры лекарственных форм, позволяющей их унифицировать, и введение требований регистрации стандартных дозировок.

Признано необходимым обеспечить информирование врачебного сообщества, государственных заказчиков и граждан о взаимозаменяемых лекарственных средствах, а также установление обязательных требований к выписке рецептов на рецептурных бланках по международным непатентованным наименованиям, позволяющим пациентам осуществлять выбор между несколькими взаимозаменяемыми лекарственными препаратами по наилучшей цене.

В документе особым пунктом прописано, что необходимо «Установить нормативными актами единообразие содержания инструкций воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов».

Необходимо также отметить, что в настоящее время имеется терминологически различная описательная часть для воспроизведенных, оригинальных, референтных лекарственных препаратов в разных странах, в том числе государств-членов ЕАЭС [13, 19, 20].

3. Анализ проектов нормативно-правового регулирования по вопросу подготовки Типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов

В настоящее время Минздравом России разработан проект Постановления Правительства РФ «Об утверждении Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» [2]. Согласно данному проекту определение взаимозаменяемости проводится для всех впервые регистрируемых в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения и лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Российской Федерации до 1 июля 2015 года, за исключением:

- референтных лекарственных препаратов;
- лекарственных растительных препаратов;
- гомеопатических лекарственных препаратов;
- лекарственных препаратов, которые разрешены для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности.

Следует отметить, что в соответствии со ст. 3 Федерального закона от 22 декабря 2014 г. N 429-ФЗ с 1 июля 2015 г. на ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» будет возложена функция определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных до дня вступления в силу указанного Федерального закона [1]. Данная функция будет осуществляться при проведении экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в части экспертизы качества лекарственного средства и (или) экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского

применения на основании задания соответствующего уполномоченного федерального органа исполнительной власти до 31 декабря 2017 года.

Кроме того, в п. 5 ст. 3 указанного Федерального закона установлено, что уполномоченный федеральный орган исполнительной власти обязан выдать федеральному государственному бюджетному учреждению по проведению экспертизы лекарственных средств задание на 2015 – 2017 годы по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных до 1 июля 2015 г.

Информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 года.

Важное значение для формирования ТИМПВЛП будут иметь положения, которые отражены в Проекте наиболее полного и детального содержания по вопросу требований и нормативной базы к ТИМПВЛП [15,16].

Действующим документов по данному вопросу является Распоряжение Совета Евразийской экономической комиссии № 187 от 29.12.15 года «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» [8,9].

Этот документ – технического характера. В Документе прописано: «Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения (далее – ОХЛП) содержит официальную информацию о лекарственном препарате для медицинского применения, предназначенную для медицинских работников в целях правильного назначения лекарственного препарата и контроля за его применением».

В данном Документе описываются требования к общей характеристике ЛП, а на основе ОХЛП составляется инструкция по медицинскому применению.

Также в Проекте представлен Шаблон ОХЛП, который подробно приведен в Приложении 10, а также подробно описано, какая информация и как должна быть указана в каждом разделе.

ОХЛП является основным источником информации для медицинских работников о безопасном и эффективном использовании лекарственного препарата. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ЛВ) лекарственного препарата составляется в соответствии с ОХЛП.

Анализ современной нормативно-правовой базы действующих документов и документов, которые находятся в стадии Проекта позволяют отметить основополагающее положение о необходимости полноценного соответствия инструкции воспроизведенного ЛП (дженерика) и инструкции референтного (оригинального) ЛП, что отражает актуальные вопросы взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

Заключение

Анализ современной нормативно-правовой базы по вопросу о создании ТИМПВЛП свидетельствует о необходимости дальнейшего тщательного анализа документов, гармонизации требований и положений в рамках ЕАЭС, необходимости дальнейшего проведения научного обеспечения при формировании основных положений и содержания «Шаблона» при подготовке ТИМПВЛП. Необходимо придерживаться современной системы взаимозаменяемости, где будут учитываться не только сопоставимость биоэквивалентности как эквивалент взаимозаменяемости ЛП, но и ряд других признаков, включающих характеристику вспомогательных веществ, установление терапевтической эквивалентности и др. Составление требований к ТИМПВЛП в соответствии с современными нормативно-правовыми документами позволит подтвердить фармацевтическую, фармакокинетическую, терапевтическую эквивалентность взаимозаменяемых лекарственных препаратов, что будет отражено в ТИМПВЛП [18, 19].

Список литературы

1. Федеральный Закон N 429-ФЗ от 22 декабря 2014 года «О внесении изменений в федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»».
2. Постановление Правительства РФ от 28.10.2015 № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (вместе с «Правилами определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).
3. Федеральный закон от 21.11.2011, № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Федеральный закон от 12.04.2010, №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (действующая редакция).
5. Перечень поручений Председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева от 01.07.2014 № ДМ-ПЗ6-4825, исп. п.5., разработаны ФАС «Предложения по развитию конкуренции в сфере здравоохранения на 2015–2016 годы», от 23 июня 2014 г
6. Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.» Принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., с изменениями на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.
7. Заседание Экономического совета СНГ №66, от 17.06.2015 г. Санкт-Петербург, Решение Экономического совета СНГ, «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ» Доклад «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств – участников СНГ».
8. Распоряжение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 29 декабря 2015 года N 187. О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения».
9. Распоряжение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 29 декабря 2015 года N 187 «Шаблон общей характеристики лекарственного препарата», Приложение N 10 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.
10. Методические рекомендации «Подготовка текста инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата» (Ученый совет ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора N 2 от 15.05.2009.)
11. Интернет-сервис справочника РЛС (раздел «Аптека для проверки взаимодействия»), доступный по ссылке: www.rlsnet.ru
12. Отделенов В.А., Новакова А.Н., Карасев А.В., Яшина Л.П., Пающик С.А., Сычев Д.А., Клейменова Е.Б., Назаренко Г.И. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре // Клиническая фармакология и терапия. – 2012; 5: 81–85.
13. Раздел «Interactions checker» сайта www.drugs.com.
14. Приказ Минздравсоцразвития России №746н от 26.08.2010 «Об утверждении порядка ведения государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения».
15. Приказ Минздравсоцразвития России №748н от 26.08.2010 «Об утверждении порядка выдачи разрешений на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».
16. Приказ Минздравсоцразвития России № 757н от 26.08.2010 «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. N 1022н г. Москва «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология»». – URL: <http://www.rg.ru/2010/12/31/farmakologia-dok.html>.
18. Березовская И.В., Гуськова Т.А., Дурнев А.Д. Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов // Биомедицина. – 2011; 3: 78–80.
19. Береговых В.В., Мешковский А.П. Нормирование фармацевтического производства, М.: Ремедиум; 2001.
20. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Сариев А.К. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003; 2: 60–64.
21. Коношкова А.Н., Савченко А.Ю., Давыдова К.С., Раменская Г.В., Кулес В.Г. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA. Ремедиум. 2011; 5: 54–57.