



# **ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ)**

**Б.В. Андреев**

**Санкт-Петербургский государственный университет  
Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1  
им.П.П. Кащенко**

[www.rspor.ru](http://www.rspor.ru) ► МОО «Общество фармакоэкономических исследований»

- **Стандарты оказания медицинской помощи (КЭС):** база данных всех стандартов медицинской помощи, утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития РФ в период с 2004 по 2007 годы
- **Стандарты (Протоколы ведения больных):** база данных всех протоколов ведения больных, утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития РФ в период с 2002 по 2007 годы.  
Некоторые версии протоколов ведения больных не являются окончательными – возможны незначительные изменения, которые в данный момент исправляются.

# Стандарт

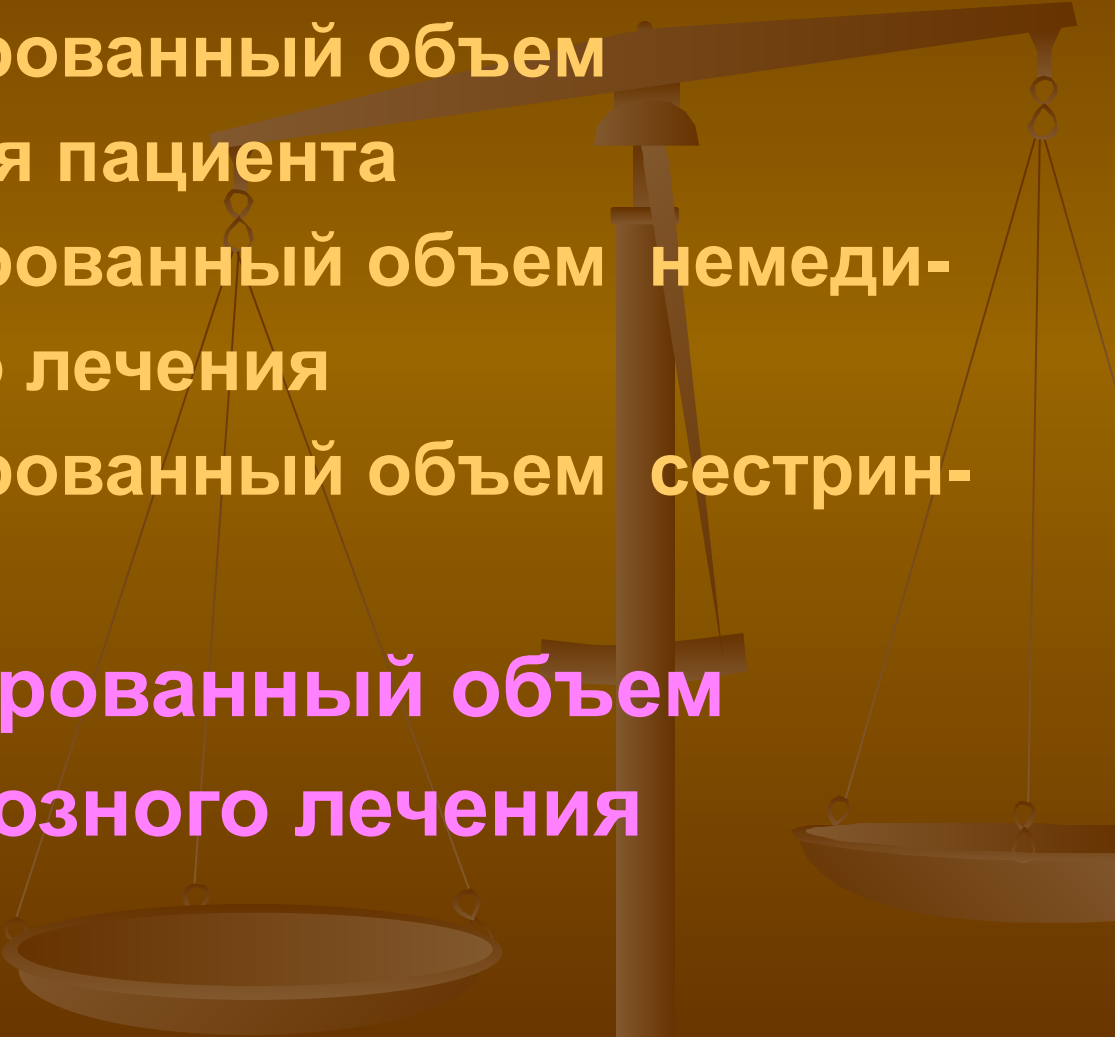
## 1. Модель пациента

- Категория возрастная:
- Нозологическая форма:
- Код по МКБ-10:
- Фаза:
- Стадия:
- Осложнение:
- Условие оказания:



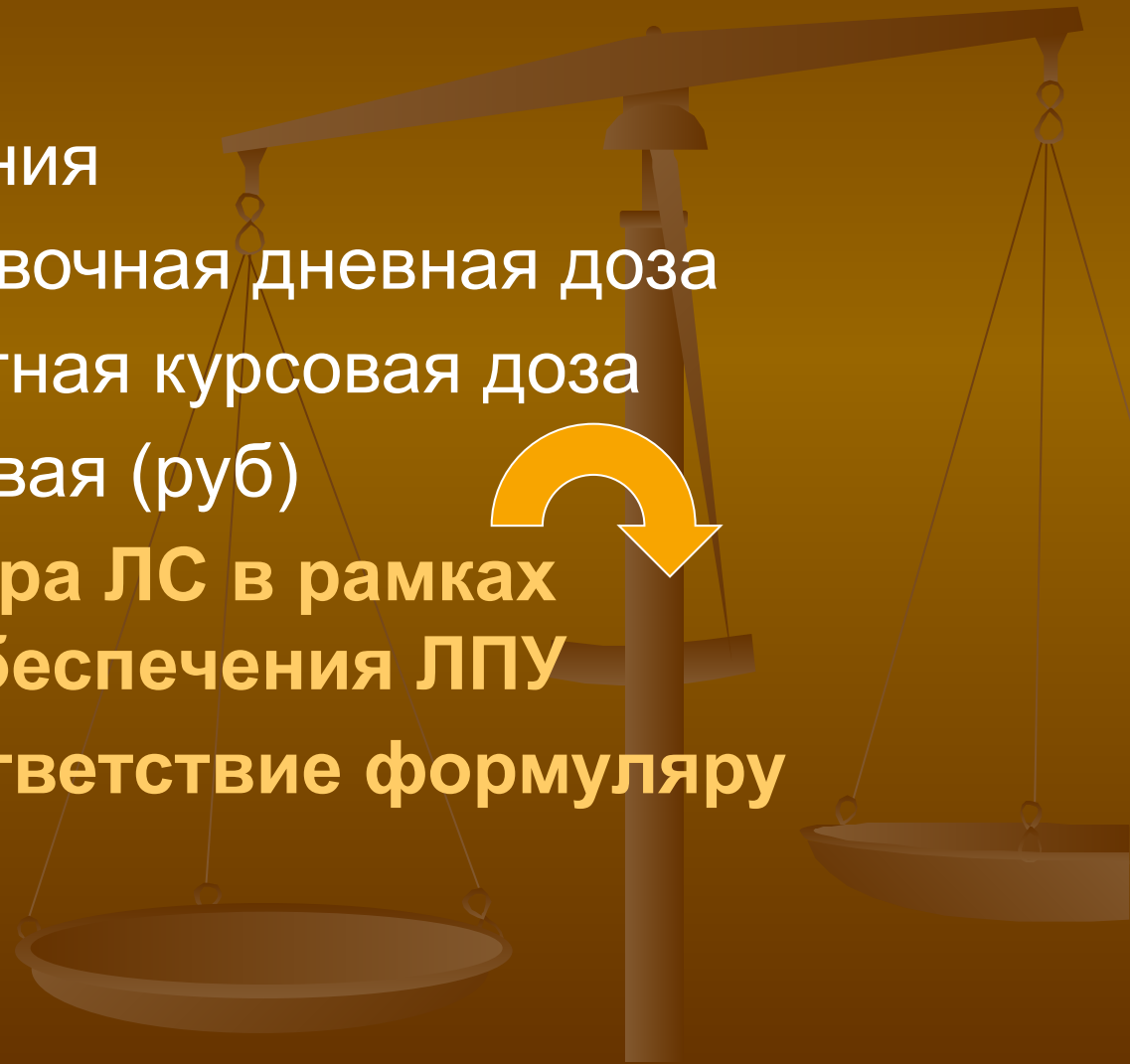
# Стандарт

## 1.1. Лечение из расчета ... дней

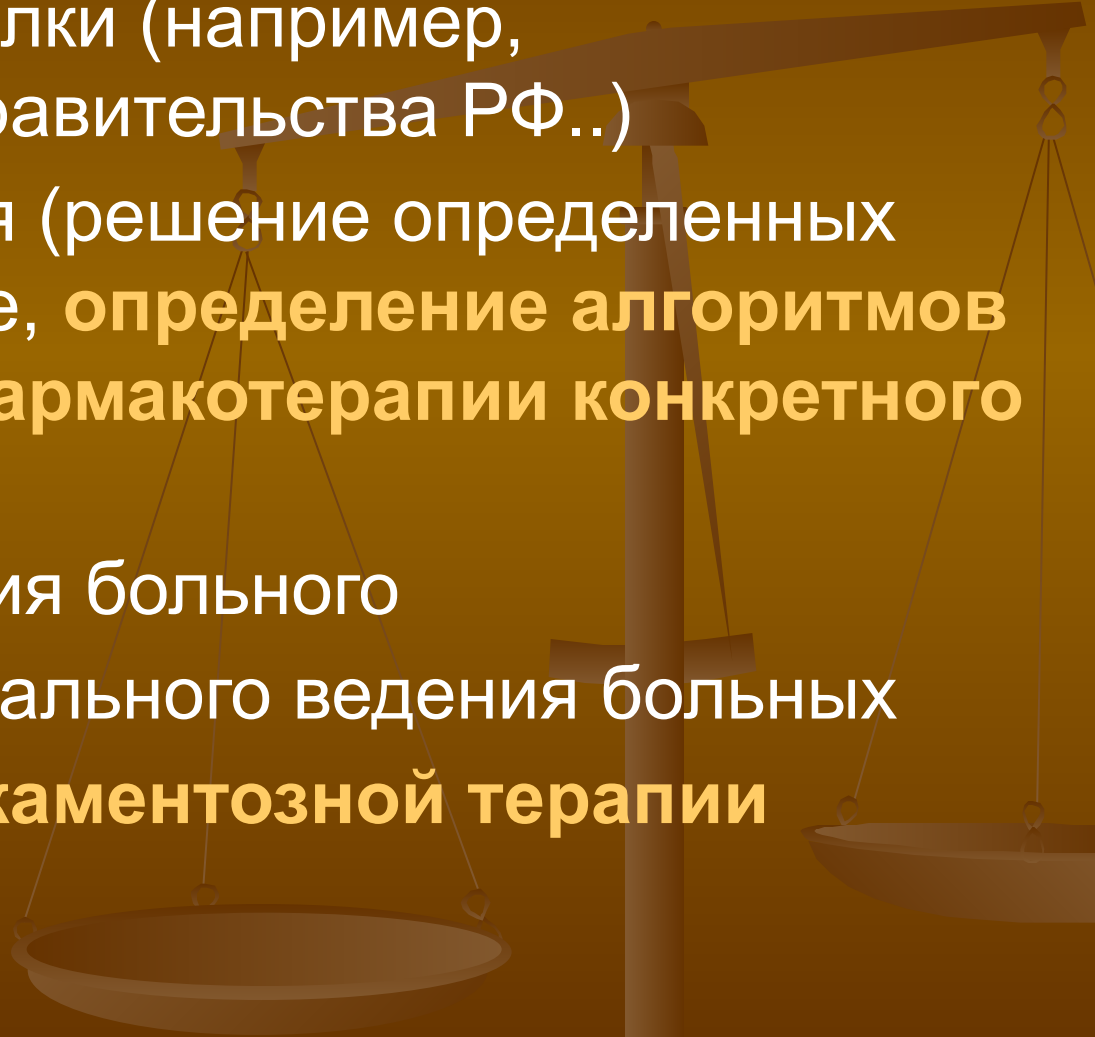
- А. Стандартизированный объем обследования пациента
  - Б. Стандартизированный объем немедикаментозного лечения
  - В. Стандартизированный объем сестринской помощи
  - Г. Стандартизированный объем медикаментозного лечения
- 

# Стандартизированный объем медикаментозного лечения

- Фармакотерапевтическая группа
- МНН
- Частота назначения
- ОДД - ориентировочная дневная доза
- ЭКД - эквивалентная курсовая доза
- Стоимость курсовая (руб)
- Проблема выбора ЛС в рамках  
финансового обеспечения ЛПУ
- В идеале – соответствие формуляру



# ПРОТОКОЛ

- Область применения
  - Нормативные ссылки (например, постановления Правительства РФ..)
  - Общие положения (решение определенных задач, в том числе, **определение алгоритмов диагностики и фармакотерапии конкретного заболевания**)
  - План обследования больного
  - Принципы рационального ведения больных
  - **Принципы медикаментозной терапии**
- 

# Оригинальный препарат -

- **впервые синтезированное,** прошедшее **полный цикл доклинических и клинических исследований** лекарственное средство, **защищённое патентом** на срок до 20 лет

Только по истечении срока действия патента возможно воспроизведение ЛС любой компанией: создаётся *генерик*

# Evidence-based medicine «медицина, основанная на доказательствах»

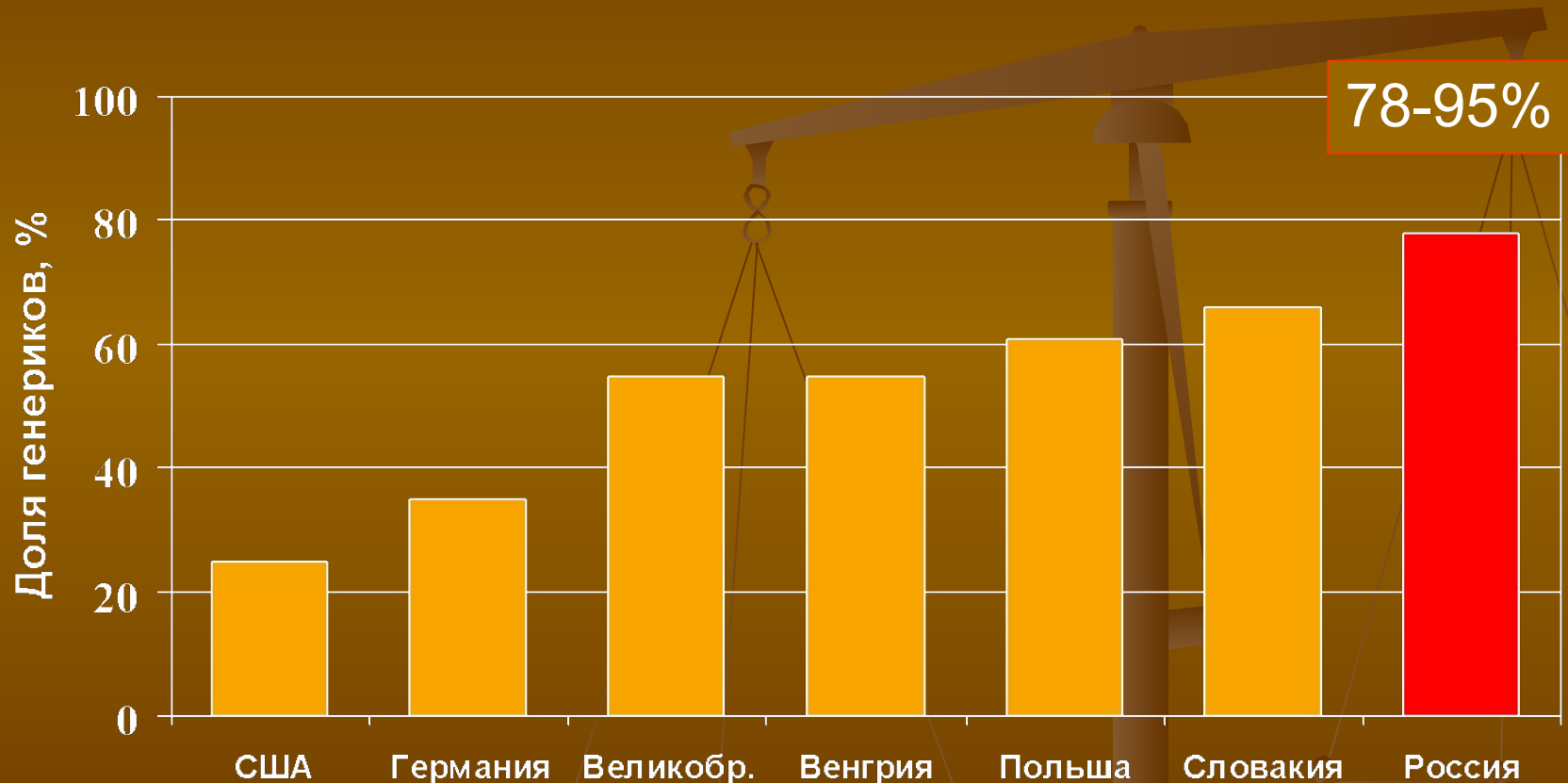
- Согласно этой концепции наиболее ценным источником информации являются крупномасштабные *рандомизированные слепые контролируемые исследования (РКИ)*
- Результаты РКИ *определенного* лекарственного препарата *нельзя переносить на «аналоговые» препараты*



# Генерик:

- ЛС, обладающего доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛС аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика.
- Допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального ЛС на основании регистрационного досье сокращенного объема.

# В России – самая большая доля генериков на фарм. рынке



Среднее количество лекарств, которое употребляет европеец в течение своей жизни – **14 000 таблеток!**

# Эналаприл: оригинал и 33 КОПИИ\*

## Оригинал

**Ренитек®**

(эналаприла малеат, MSD)

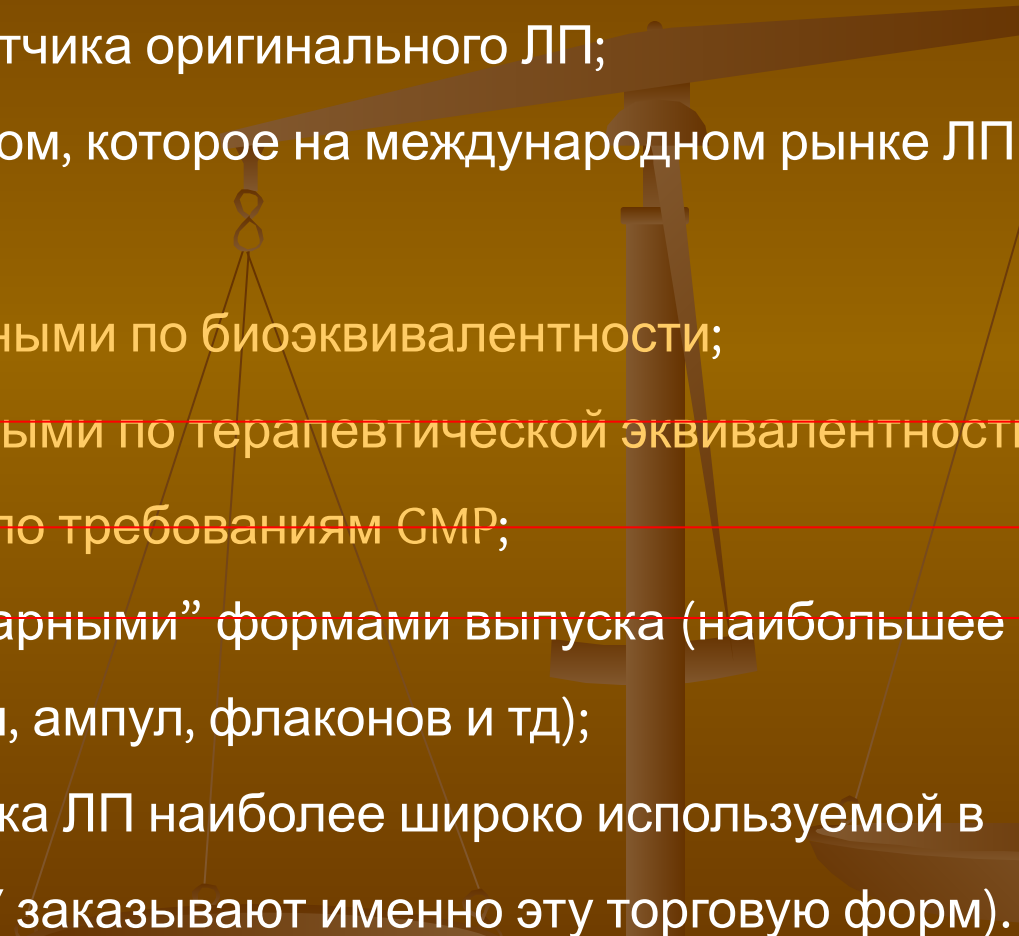
## Генерики

- Багоприл
- Берлиприл
- Вазопрен
- Веро-Эналаприл
- Инворил
- Кальпирен
- Миниприл
- Миоприл
- Нормапресс
- Рениприл
- Эднит
- Эназил
- Эналакор
- Эналаприл
- Эналаприл-ICN
- Эналаприл- Аджио
- Эналаприл-АКОС
- Эналаприл-Акри
- Эналаприл-Гексал
- Эналаприл-Н.С
- Эналаприл-Рос
- Эналаприл-ФПО
- Эналаприла малеат
- Энам
- Энан-ЛМ
- Энап
- Энаприл
- Энаренал
- Энафарм
- Энвас
- Энвиприл
- Энприл
- Энрил

\* - Справочник синонимов лекарственных средств. М., 2005, с. 308-309

# ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

“Критерии для ЛП (для торговых наименований)”:

1. является ли ЛП оригинальным лекарством;
  2. является ли ЛП супердженериком, то есть ЛП имеющем лицензию на производство от разработчика оригинального ЛП;
  3. является ли ЛП дженериком, которое на международном рынке ЛП более 3 лет;
  4. обладает ли генерик данными по биоэквивалентности;
  5. обладает ли генерик данными по терапевтической эквивалентности;
  6. производится ли генерик по требованиям GMP;
  7. обладает ли ЛП “стационарными” формами выпуска (наибольшее количество таблеток, капсул, ампул, флаконов и тд);
  8. является ли торговая марка ЛП наиболее широко используемой в ЛПУ города (более 70% ЛПУ заказывают именно эту торговую форму).
- 

## Преимущества качественных (добросовестных) генериков

- Сравнительно небольшая стоимость при высоком качестве и хорошем терапевтическом эффекте
- Прошли исследования на эквивалентность
- **С 1 января 2007 года** в РФ обязательная сертификация ЛС заменена декларированием соответствия

# Виды эквивалентности

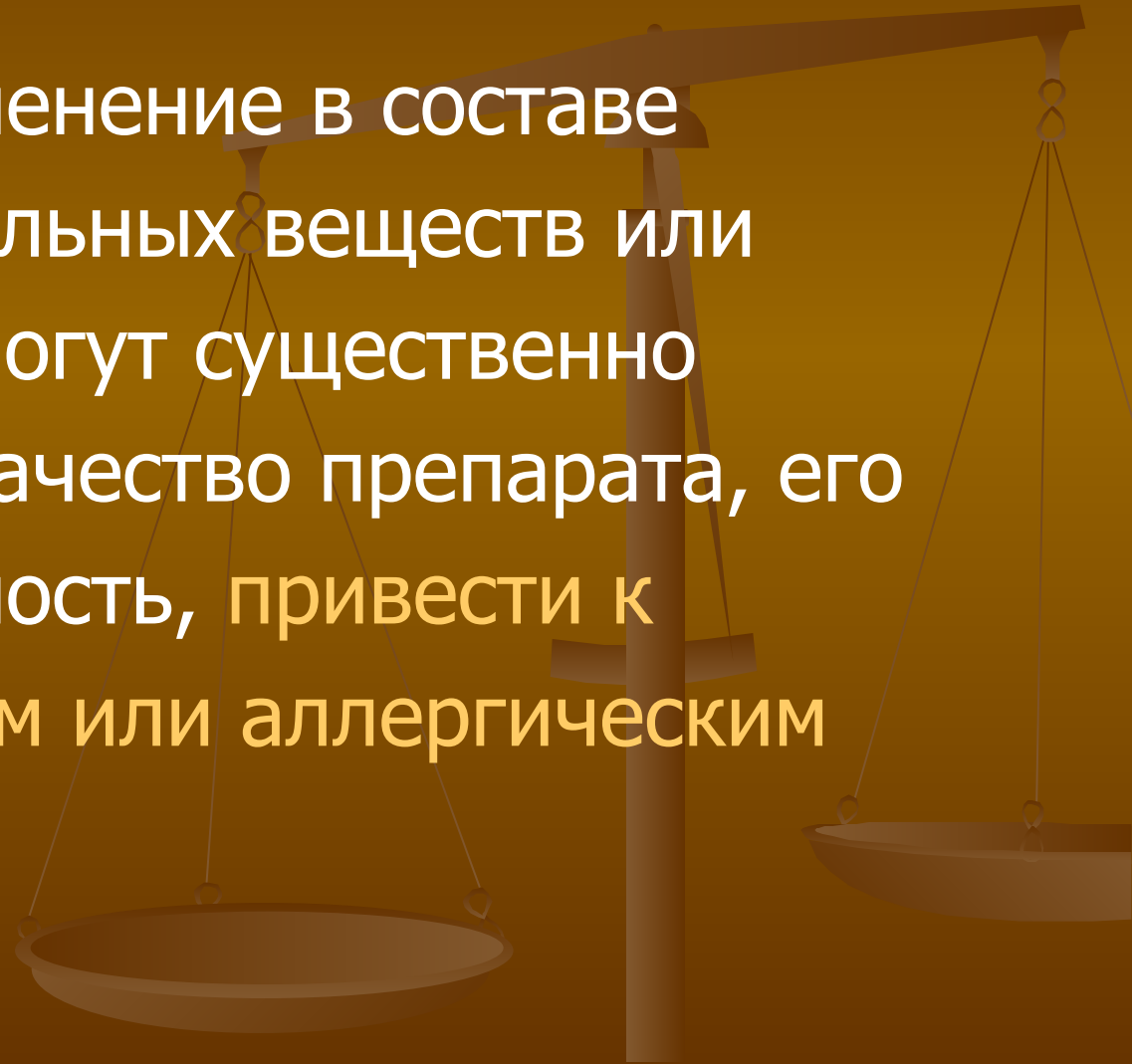
- **Фармацевтическая эквивалентность**  
-равное количество (**отличия не более чем на 5%**) действующего начала и соответствуют стандартам производства. Максимальная ФЭ при использовании GMP
- **Биоэквивалентность**  
(фармакокинетическая) – идентичность оригинального и воспроизведенного ЛС по основным фармакокинетическим параметрам. Изучается *in vivo*.
- **Терапевтическая эквивалентность**  
(позиционируется при биоэквивалентности, **НО НЕ ИЗУЧАЕТСЯ**)

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

- Какие-либо исследования чрезвычайно редки
- Активные лекарственные субстанции, нередко закупаются в странах, мало доступных для действенного контроля (Китай, Индия, Вьетнам и т.д.)
- Качество этих субстанций в силу несовершенных методов синтеза невысокое (примеси, продукты деградации и т.д.).
- Производство вспомогательных веществ (наполнителей) также может производиться с определенными нарушениями

# Качество наполнителей имеет значение!

Любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки могут существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям





# Оценка состава генерика затруднена!

- Фармакопейные статьи **не отражают тонкостей в изменении синтеза**
  - **Химико-аналитическая экспертиза субстанции, необходимая для выявления технологических примесей, при регистрации генериков в РФ не проводится**
- 

# Биоэквивалентность: Реальность РФ

- Если генерик разрешен к применению в других странах, он регистрируется в РФ по упрощенной схеме (**без определения биоэквивалентности**)
- Только генерики **новых** производителей исследуются на биоэквивалентность
- Из **1256** зарегистрированных в 2001 г. зарубежных препаратов только **22** прошли экспертизу на биоэквивалентность при регистрации в РФ

# КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

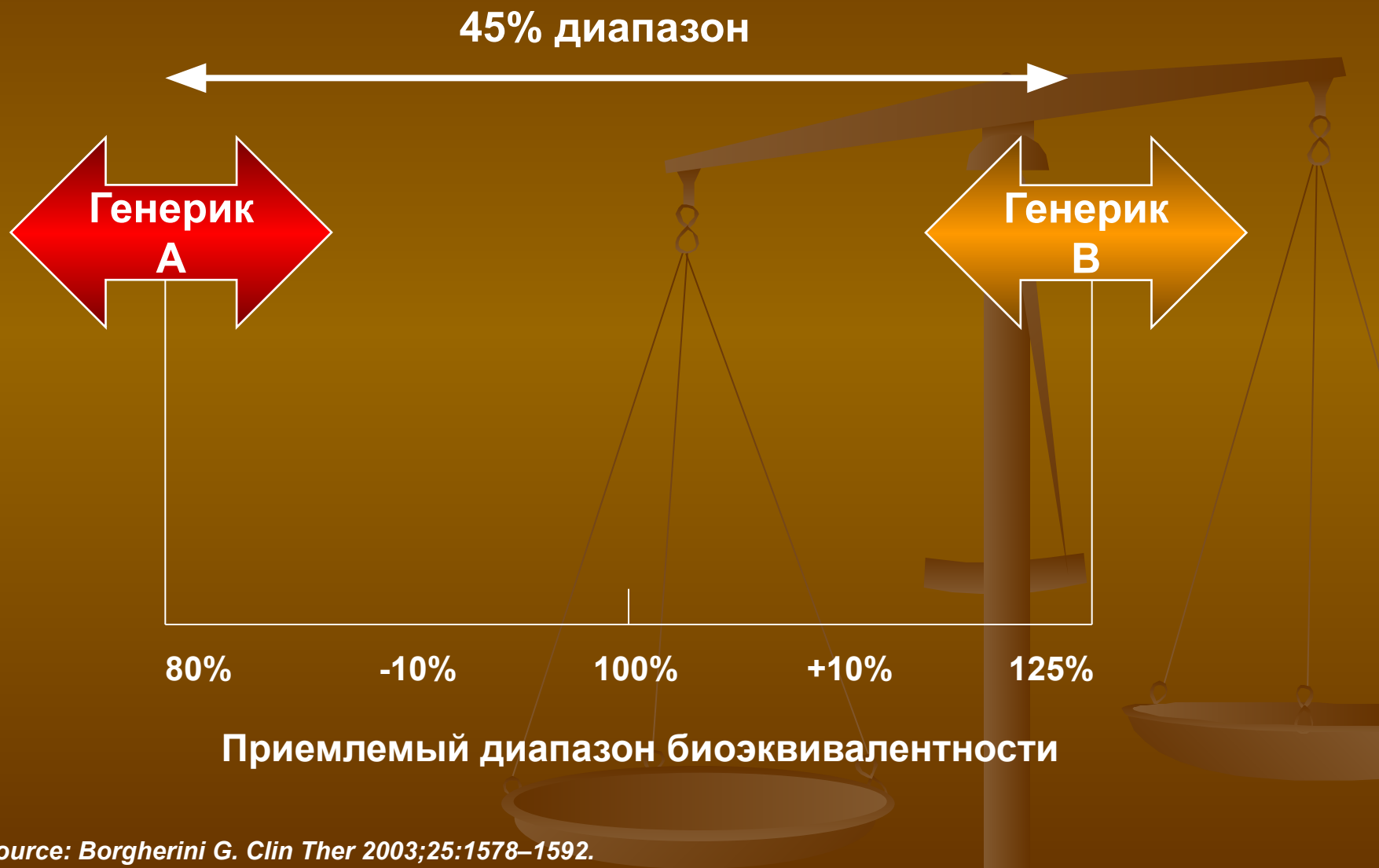
- Проводится на небольших гомогенных группах здоровых некурящих испытуемых, мужского пола в возрасте 18 - 55 лет, не получающих каких-либо медикаментозных средств, обладающих нормальным ростом и весом, придерживающихся стабильной диеты
- Генерик и оригинальный препарат назначается в течение одного дня в одной и той же суточной дозе
- Если концентрация генерика укладывается в пределы от -20%, до +25% брендового препарата, то считается, что биоэквивалентность подтверждена

# Критерии биоэквивалентности для РФ

ПАРАМЕТР	Доверительный интервал, %
Площадь по фармакокинетической кривой ( $AUC_{\text{тест}}/AUC_{\text{референс}}$ )*	80 – 125
Максимальная концентрация ( $C_{\text{max}}_{\text{тест}}/C_{\text{max}}_{\text{референс}}$ )	70 - 143
Скорость всасывания ( $C_{\text{max}}/AUC_{\text{тест}} / C_{\text{max}}/AUC_{\text{референс}}$ )	80 - 125

\*- **тест** – тестируемый генерик, **референс** – оригинальный препарат

# ДИАПАЗОН БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

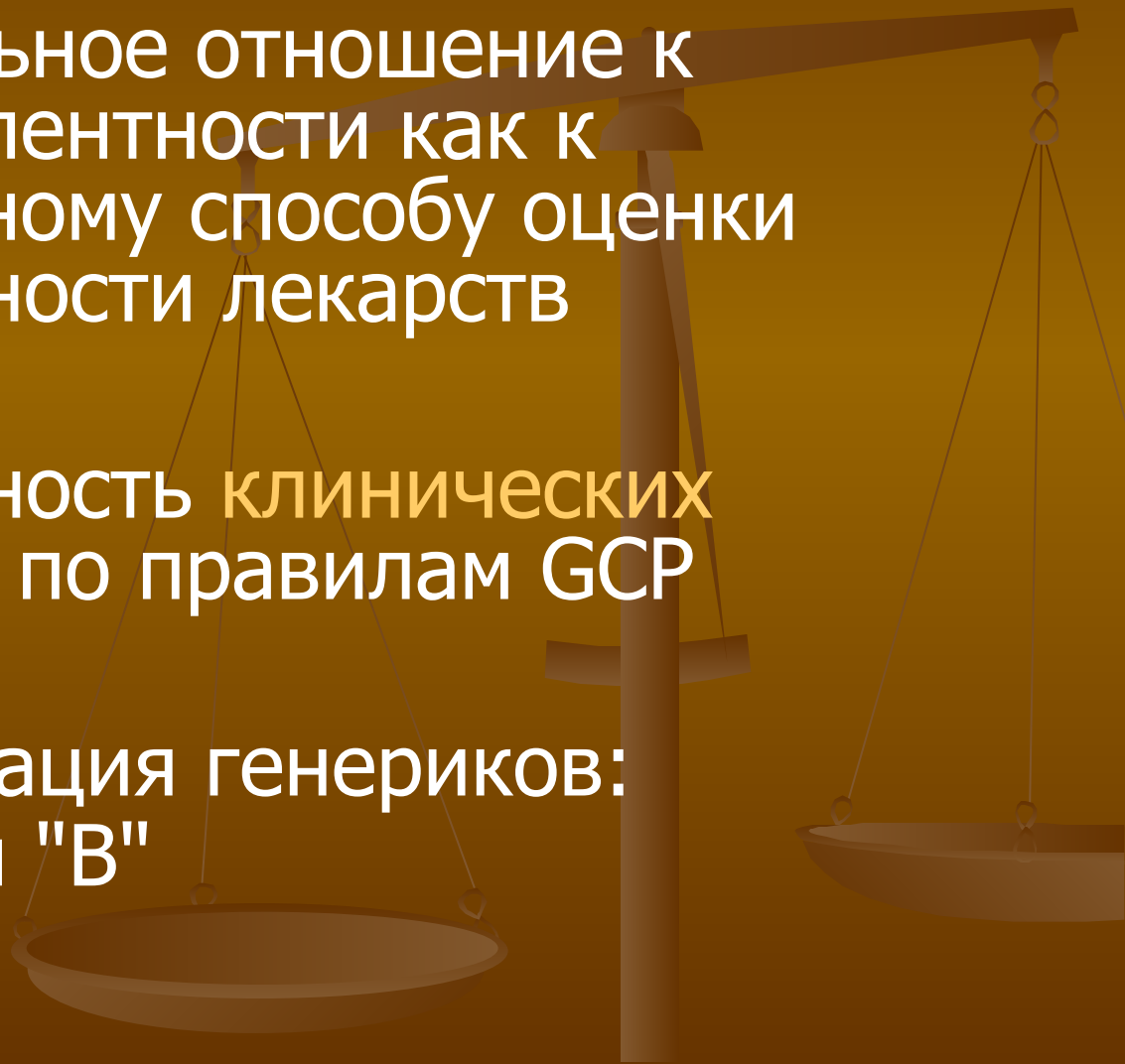


# КАК ЧАСТО НАРУШАЕТСЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ?

- Проведенный в **Великобритании** в 1995-1996 анализ 2427 воспроизведенных ЛС обнаружил 228 существенных отличий. Причем в 84 случаях пришлось провести качественное улучшение препаратов.
- Ведущее ведомство **США**, контролирующее качество пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) в конце 80-х признало, что до 20% имеющихся там брендовых и дженериковых препаратов не являются биоэквивалентными, и соответственно не могут подменять друг друга

# Как решается проблема генериков в развитых странах ?

- Отрицательное отношение к биоэквивалентности как к единственному способу оценки равнозначности лекарств
- Обязательность клинических испытаний по правилам GCP
- Классификация генериков: коды "А" и "В"



# Как решается проблема генериков в развитых странах ?

В США присваивается код «А» генерикам, прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность и имеющих отличия фармакокинетики от оригинального препарата на 3-4%

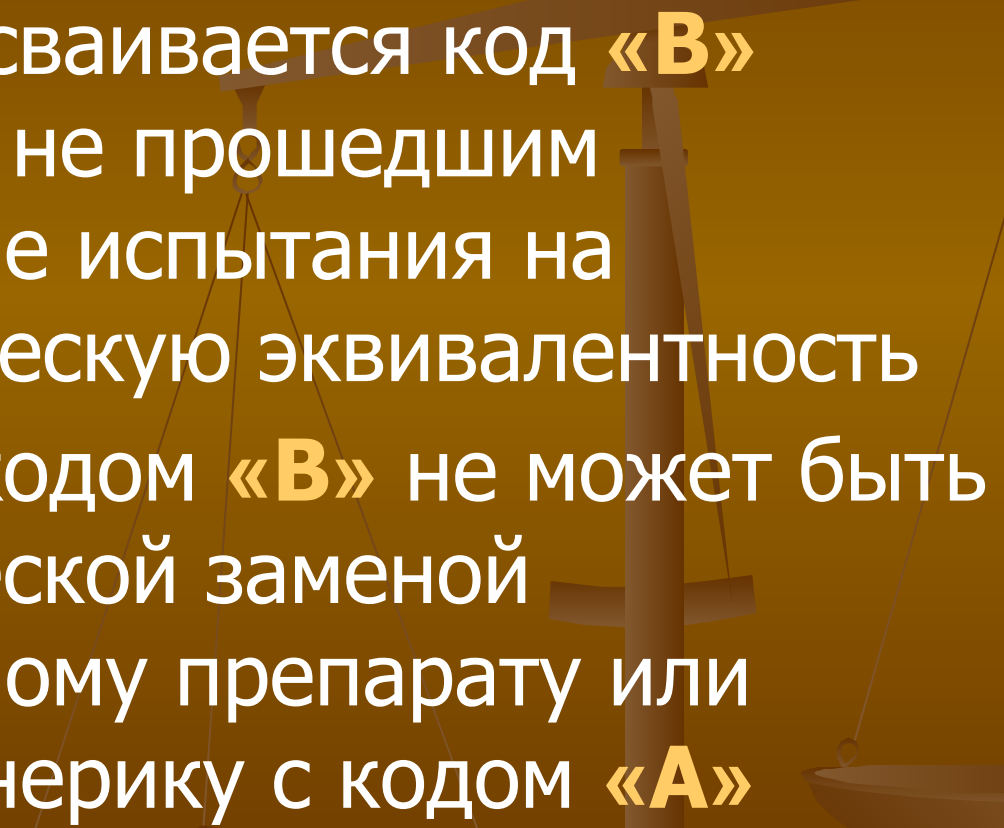
- На генерики с кодом «А» можно экстраполировать данные исследований оригинального препарата

Генерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному препарату по финансовым соображениям



# Как решается проблема генериков в развитых странах ?

В США присваивается код **«В»** генерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Генерик с кодом **«В»** не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому генерику с кодом **«А»**.



# Результаты отсутствия исследований терапевтической эквивалентности

Препарат	Ср. доза для достижения Целевого АД
Ренитек	12 мг
Энап	15 мг
Эднит	15,6 мг
Инворил	20,6 мг
Энам	36,6 мг

Биоэквивалентные Ренитеку генерики *значительно отличаются от него по терапевтической эффективности*

# Требования к сравнительным исследованиям:

- независимое
- многоцентровое
- рандомизированное
- контролируемое
- длительное (ср. продолжительность приема)
- с жесткими конечными точками

Выполнены только для *единичных генериков*, применяемых в РФ

# СХОДСТВО ПАКСИЛА И РЕКСЕТИНА (фармакологическое действие)

## Паксил

**генерализованное  
тревожное расстройство  
(эффективность препарата  
сохраняется при  
длительном лечении этого  
расстройства)**

## Рексетин

**-**

# СХОДСТВО ПАКСИЛА И РЕКСЕТИНА (побочные действия)

## Паксил

- Судороги в структуре серотонинового синдрома
- -

## Рексетин

- Эпилептиформные припадки
- Повышение внутричерепного давления

# Что делать ?

Создавать информационную базу для закупок КАЧЕСТВЕННЫХ препаратов: оригиналов и генериков!

Доказательная медицинская база (РКИ)

Фармакоэкономическая и фармакоэпидемиологическая экспертиза

Контроль качества по международным стандартам