

## ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

<sup>1</sup>И.С.Романова, <sup>1</sup>Т.А.Чак, <sup>1</sup>И.Н.Кожанова,  
<sup>2</sup>Н.Л.Гамалий, <sup>1</sup>О.Ф.Кардаш, <sup>3</sup>С.В.Еленская

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет,  
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Унитарное предприятие «Минскинтеркапс»,  
ул. Инженерная, 26, 220075, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла МВД Республики Беларусь,  
ул. Золотая горка, 4, 220005, г. Минск, Республика Беларусь

*В статье освещена проблема взаимозаменяемости генерических препаратов как в мире, так и в Республике Беларусь, где, в частности, воспроизведенные (генерические) препараты составляют большую часть оборота лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке. Приведена номенклатура лекарственных препаратов. Отмечены необходимые требования, предъявляемые для генерического препарата согласно международным стандартам. Отражены критерии определения взаимозаменяемости в соответствии с проектом Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения в рамках ЕАЭС, а также согласно требованиям ВОЗ. Рассмотрены основополагающие принципы генерической замены, определяющее значение при этом биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов.*

*Ключевые слова: оригинальный лекарственный препарат; генерик; взаимозаменяемость; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность.*

При выборе лекарственного препарата (ЛП) врач/пациент всегда сталкивается с неким перечнем доступных для выбора лекарств, содержащих одинаковое действующее вещество. Зачастую врач рекомендует пациенту ЛП под международным непатентованным названием, оставляя право выбора торгового названия ЛП пациенту или работнику аптеки. Количество зарегистрированных ЛП в нашей стране исчисляется тысячами. Ежегодно список лекарственных средств (ЛС) пополняется на 200–300 единиц; вместе с тем, и ежегодные потери составляют около 100–200 препаратов [1; 2].

**Номенклатура лекарственных средств.** Согласно Закону Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств», *лекарственное средство* – средство, представляющее собой или содержащее вещество либо комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, медицинской профилактики заболеваний человека либо восстановления, коррекции или изменения физиологических функций его организма посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояний человека.

*Лекарственный препарат (ЛП)* – это ЛС в виде лекарственной формы.

Как упоминалось выше, каждый ЛП имеет несколько названий, определения которых даны ниже в приведенной номенклатуре ЛП.

*Международное непатентованное наименование фармацевтической субстанции (МНН)* (англ.: International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN) – это уникальное название фармацевтической субстанции, которое имеет всемирное признание и является общественной собственностью. Рекомендованные МНН публикуются ВОЗ в журнале «WHO Drug Information» и специальном международном справочнике ВОЗ «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List» [3].

*Торговое наименование ЛП* представляет собой словесное обозначение, под которым определенная организация-разработчик и/или организация-производитель проводит регистрацию, предлагает к реализации и реализует на фармацевтическом рынке произведенный ею ЛП, обладающий определенным качественным и количественным составом и фармакологическим действием. Торговое наименование ЛП выбирается самостоятельно производителем или держателем регист-

рационального удостоверения. При этом, держателем регистрационного удостоверения обеспечивается соблюдение законодательства об интеллектуальной собственности. Торговое наименование ЛП может быть как новым придуманным словом/словосочетанием, так и международным непатентованным, общепринятым наименованием, научным (химическим) названием, сопровождаться товарным знаком или наименованием держателя регистрационного удостоверения [4].

Таким образом, именно в аптеке пациент может узнать, что рекомендованное ему ЛС представлено множеством наименований, отличающихся ценой, упаковкой и, возможно, еще некими свойствами, о которых пациенту не известно. Вероятнее всего, один из предложенных пациенту ЛП будет являться оригинальным, остальные будут генерическими.

*Оригинальный лекарственный препарат* (innovator pharmaceutical product) – ЛП с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность [5]. Преимуществами оригинальных ЛП являются доказанная эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта и жесткий контроль качества. Производитель оригинального ЛП получает на него патентную защиту на длительный период (до 20 лет и более), что должно позволять компенсировать высокие затраты на разработку ЛС и его продвижение на рынке, а также получить дополнительный доход. Следовательно, оригинальные ЛП имеют высокую стоимость во время действия патентной защиты, а после ее окончания зачастую остаются дороже генериков [6].

*Генерические ЛП* являются воспроизведенными. Воспроизведенные ЛП имеют ряд равнозначных общеупотребляемых синонимов – «генерики», «дженерики», «генерические лекарственные средства», «многоисточниковые (мультиисточниковые) лекарственные средства». Последнее определение («multisource pharmaceutical products») рекомендовано ВОЗ, так как отражает возможное различное происхождение как основного действующего вещества, так и вспомогательных, то есть, произведенных в разных местах и, следовательно, имеющих многоисточниковое происхождение [6].

В рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) воспроизведенный ЛП (генерик) име-

ет такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность воспроизведенного ЛП референтному подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. При этом, различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность значимо не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой (с биофармацевтической точки зрения) [5].

В некоторых ситуациях при наличии одинакового действующего вещества, сравниваемый ЛП не может быть назван генерическим. Причиной может быть невозможность подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также если действующее вещество (действующие вещества), показания к применению, дозировка, лекарственная форма или путь введения такого ЛП отличаются от таковых референтного ЛП. В данном случае требуются представления результатов доклинических и (или) клинических исследований, а ЛП определяется как *гибридный* [5].

Существует также понятие биоаналога. *Биоаналоговый ЛП* (биоаналог) – биологический ЛП (иммунобиологические ЛП; ЛП, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови); биотехнологические ЛП, генотерапевтические ЛП), схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с инновационным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме.

**Регистрация лекарственных препаратов.** Республика Беларусь входит в ЕАЭС, где приняты единые принципы регистрации ЛП, что находит свое отражение в Законе Республики Беларусь от 15.07.2015 №297-З «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». Регистрация ЛП проводится согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (в редакции от 30.01.2020 №9).

Регистрация воспроизведенных ЛП в США происходит с использованием сокращенной заявки о получении разрешения на маркетинг

(abbreviated new drug application — ANDA), которая используется согласно статье 505(j) поправки Ваксмана-Хетча и должна включать информацию о патентах, защищающих права на соответствующий NDA (new drug application) препарат. От заявителя не требуется включения в нее результатов собственных доклинических и клинических (в традиционном смысле) исследований. Принцип представления сокращенной заявки (также без проведения доклинических и клинических исследований) для регистрации воспроизведенных препаратов признан также и в странах Европейского союза (ЕС).

**Терапевтическая и фармацевтическая эквивалентность.** В 1984 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) впервые опубликовало перечень одобренных к применению препаратов с доказанной терапевтической эквивалентностью (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations) – «Оранжевую книгу» (Orangebook). Доказанная терапевтическая эквивалентность, представленная в данной книге, несет рекомендательный характер как для пациента, так и для специалиста здравоохранения касательно выбора препарата. Информация не содержит в себе утверждений, что один препарат может быть предпочтительней другого. Оценка терапевтической эквивалентности основана на доказательствах, в то время как генерическая замена может иметь место в социальной и экономической политике как инструмент по снижению стоимости ЛС для населения.

Согласно данным FDA (2012), ЛС признаются терапевтически эквивалентными только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны друг другу и предполагается, что они обладают одинаковым клиническим эффектом и безопасностью при назначении пациентам в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению ЛП. Фармацевтически эквивалентными (pharmaceutical equivalence) считаются ЛП «в идентичных лекарственных формах, которые содержат одинаковое количество идентичного действующего вещества (активную фармацевтическую субстанцию), то есть, одинаковую соль или эфир одной и той же активной части молекулы действующего вещества или в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, требующим создания резервуара или избытка, или в таких формах, как предварительно заполненные шприцы (в которых может варьировать остаточный объем), которые доставляют идентичное количество действующего вещества в течение иден-

тичного периода дозирования». Таким образом, фармацевтически эквивалентные ЛП разработаны так, чтобы содержать точно такое же количество активного вещества в той же лекарственной форме и соответствовать тем же фармакопейным или другим применимым стандартам, что и референтный (оригинальный) ЛП (то есть, подлинность, дозировка, качества и чистота, включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распада и/или скорость растворения), но они могут отличаться по таким характеристикам, как форма, делимость, механизмы высвобождения, вид упаковки, вспомогательные вещества (включая красители, ароматизаторы, консерванты), срок годности и, в определенных пределах, маркировка [6].

ВОЗ выделяет также понятие «фармацевтическая альтернативность» (pharmaceutical alternatives) [3]. Фармацевтически альтернативными считаются ЛП, содержащие одно и то же активное вещество, но являющиеся другими солями, эфирами или комплексами этого активного вещества или имеющие различные лекарственные формы (таблетки и капсулы и т.д.) или силу действия. При этом, фармацевтически альтернативные препараты обязательно предназначены для одного пути введения. В определении фармацевтически альтернативных препаратов FDA придерживается аналогичного подхода [6]. В отличие от определения «терапевтической эквивалентности» FDA, ВОЗ допускает наличие терапевтической эквивалентности у фармацевтически альтернативных ЛП [3].

Определение фармацевтической альтернативы в рамках ЕАЭС, что наиболее актуально в Республике Беларусь, соответствует общепринятым мировым стандартам. Согласно номенклатуре, в Республике Беларусь фармацевтически альтернативными являются ЛП, содержащие одинаковую активную часть молекулы действующего вещества или его предшественник (прекурсор) (необязательно в одинаковом количестве или лекарственной форме), или одинаковую соль или эфир. Каждый такой ЛП в индивидуальном порядке удовлетворяет идентичным либо своим собственным соответствующим фармакопейным или другим применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте (включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распада и (или) скорость растворения) [5].

**Биоэквивалентность.** Цель проведения исследований биоэквивалентности – доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) ЛП

референтному ЛП по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного ЛП, на воспроизведенный (гибридный) ЛП.

Для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП оригинальному или другому препарату сравнения необходимы проводимые на здоровых добровольцах сравнительные клинические испытания или исследования биоэквивалентности. В Республике Беларусь исследования биоэквивалентности проводятся согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85 «Об утверждении Правил проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (с изменениями от 04.09.2020), в соответствии с которым два ЛП, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются ЛП *in vivo* (то есть, сопоставимости их по эффективности и безопасности) [5]. Данное определение биоэквивалентности ЛП полностью соответствует рекомендованному ВОЗ [3].

С 2001 г. стандартный диапазон биоэквивалентности находится в пределах 80–125%. Для препаратов с высокой изменчивостью (то есть, внутрисубъектной вариабельностью в фармакокинетике >30%) диапазон биоэквивалентности может быть расширен и в настоящее время укладывается в пределах 70–144% [7].

Однако, для ЛС с узким терапевтическим индексом рекомендуются более жесткие лимиты оценки биоэквивалентности (диапазон биоэквивалентности сужается до 90–111%). Это связано с тем, что отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супергенерика») может быть связано с серьезными проблемами, в первую очередь, с тяжестью и частотой развития нежелательных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим индексом [1]. Впервые ужесточение диапазона биоэквивалентности с 80–125% до 90–111% было реализовано Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) относительно такролимуса и циклоспорина – препара-

тов с узким терапевтическим индексом. Это в значимой степени оправдано, так как впоследствии было обнаружено, что один из генериков циклоспорина не соответствует критерию 90–111% для площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации (C<sub>max</sub>). Следовательно, пересмотр рекомендаций допустимого диапазона биоэквивалентности для ЛП с узким терапевтическим диапазоном был обоснован и необходим [7].

Достоинством биоэквивалентных исследований является высокая информативность, однако они достаточно длительны и дороги, и требуют решения ряда этических вопросов. В связи с этим, многими ведущими регуляторными агентствами мира по здравоохранению (FDA – 2001 г., ВОЗ – 2006 г., ЕМА – 2010 г.) как альтернатива исследованиям биоэквивалентности *in vivo* утверждена процедура биовейвер (*biowaiver*). В соответствии с последней определены взаимозаменяемости и регистрация воспроизведенных ЛП проводятся на основании биофармацевтических свойств активных фармацевтических субстанций (по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System)) и эквивалентности *in vitro* [8].

Согласно Правилам проведения исследования биоэквивалентности ЛП в рамках ЕАЭС, существуют критерии, в соответствии с которыми для ряда ЛП проведение исследований биодоступности *in vivo* не требуется. Процедура биовейвер, основанная на биофармацевтической системе классификации, ограничена ЛП для приема внутрь в твердых лекарственных формах системного действия с немедленным высвобождением, содержащими высокорастворимые действующие вещества с предсказуемой абсорбцией у человека, при условии, что эти действующие вещества имеют широкий терапевтический диапазон. При этом, она неприменима к подъязычным, защечным лекарственным формам и лекарственным формам с модифицированным высвобождением. В отношении лекарственных форм, диспергирующихся в полости рта, данный подход применим, если исключена абсорбция из полости рта. Подтверждение биоэквивалентности двух твердых лекарственных форм для приема внутрь обычно основывается на сравнении концентраций действующего вещества и (или) метаболита в доступной биологической жидкости (например, в крови или моче) после однократного или многократного дозирования каждого ЛП при проведении исследования с участием здоровых добровольцев. При невозможности применения этого метода для подтвер-

ждения биоэквивалентности разрешается использовать следующие методы исследований *in vivo* и *in vitro* (в порядке убывания предпочтительности): а) фармакодинамические исследования; б) клинические исследования; в) исследования *in vivo* на животных; г) исследования *in vitro*.

Таким образом, если исследуемый ЛП содержит другую соль, сложный эфир, стереоизомер или их смесь, другое комплексное соединение или производное действующего вещества по сравнению с референтным ЛП, то биоэквивалентность необходимо подтвердить с помощью исследований биоэквивалентности *in vivo*. Однако, если действующее вещество исследуемого ЛП идентично действующему веществу референтного препарата, то в некоторых случаях проведение исследований биоэквивалентности *in vivo* не требуется. Данные группы препаратов и условия, необходимые для возможности отсутствия биоэквивалентных исследований, основаны на рекомендациях ВОЗ и приведены в приложении №1 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85 «Об утверждении Правил проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (изменения от 04.09.2020) [5].

Таким образом, источниками более низкой стоимости генерических ЛП по сравнению с оригинальными препаратами являются отсутствие необходимости проведения многочисленных исследований на животных, здоровых добровольцах, пациентах с различной патологией.

**Взаимозаменяемость.** Помимо перечисленных выше определений различных видов эквивалентности, ВОЗ предлагает к использованию еще один термин для некоторой сравнительной оценки ЛС – «взаимозаменяемость» (*interchangeability*) воспроизведенных ЛС. *Взаимозаменяемое генерическое ЛС* – это терапевтически эквивалентное генерическое ЛС, которым можно заменить препарат сравнения в клинической практике [9].

Критериями определения взаимозаменяемости ЛП, согласно проекту Правил определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения в рамках ЕАЭС, являются:

эквивалентность (для биоаналогичных (биоподобных) ЛП (биоаналогов) – сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций (фармацевтическая эквивалентность);

эквивалентность лекарственной формы;

эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ ЛП;

идентичность способа введения и применения;

отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности ЛП или, в случае невозможности проведения этого исследования, отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности ЛП при проведении исследования терапевтической эквивалентности;

соответствие производителя ЛП требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Следует отметить, что взаимозаменяемость представляет собой не что иное, как производное модели терапевтической эквивалентности. Критерии взаимозаменяемости лежат в социально-экономической и политической плоскости. Как уже упоминалось выше, терапевтическую эквивалентность признают на основании научных критериев, а взаимозаменяемость (генерическую замену) – исходя из сложившейся социально-экономической обстановки, то есть, терапевтически эквивалентные ЛП могут быть признаны взаимозаменяемыми. Одними из причин использования взаимозаменяемости являются различия в цене ЛП, фактическая доступность на рынке (мощность производства), защита отечественного производителя и др. Таким образом, согласно подходам ЕМА и FDA, термины «взаимозаменяемость» и «терапевтическая эквивалентность» представляют собой грани одного явления [10].

Согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №92 «Об отдельных вопросах обращения лекарственных препаратов», на территории стран ЕАЭС процедуру определения взаимозаменяемости ЛП с целью использования при осуществлении закупок для государственных и муниципальных нужд, реализации программ лекарственного обеспечения, финансируемых с участием средств государственного и муниципального бюджетов, государственных внебюджетных фондов, осуществляют уполномоченные органы государства - члена ЕАЭС. Решение уполномоченного органа государства - члена ЕАЭС об определении взаимозаменяемости ЛП действует только на территории государства - члена ЕАЭС, в соответствии с законодательством которого оно принято.

С проблемой сравнительной эффективности ЛС и генерической замены сталкивается множество стран, и у многих развитых стран имеется некоторый опыт решения данного вопроса [11]. Например, в Европейском союзе каждая страна - член ЕС самостоятельно выбирает подходы определения взаимозаменяемости и его пределы [10]. В США в 1984 г. был принят закон, который регламентирует регулирование и контроль за непатентованными генерическими препаратами. За 40-

летний период использования генериков в США, несмотря на постоянные дискуссии об эффективности и безопасности непатентованных ЛП, не было выявлено явной тенденции или убедительных доказательств, подтверждающих нецелесообразность использования генериков из-за их свойств [12]. По оценкам аналитических компаний, постоянно происходит рост доли генериков в связи с окончанием срока патентной защиты на оригинальные препараты. Например, по оценкам аналитической компании TrendForce, в середине 2016 г. на долю глобального рынка генериков приходилось более 20%. К 2020 г. истек срок патентной защиты на оригинальные препараты с объемом продаж 150 млрд долл., что еще увеличило долю генериков. Доля генериков в общем объеме фармацевтического рынка в странах ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития; англ.: Organization for Economic Co-operation and Development, OECD), по данным за 2013 г., составляет в натуральном выражении 48%, а в денежном – 24%. При этом, структура фармацевтического рынка большинства стран формируется из значительной доли воспроизведенных препаратов, выводимых на рынок после истечения срока патентной защиты инновационных (оригинальных) ЛС [9]. В некоторых странах доля генериков может существенно превалировать над оригинальными препаратами как в натуральном, так и денежном выражении. Около 80% всех выписанных в аптеках рецептов в США приходятся на непатентованные ЛП. Учитывая самостоятельный подход каждой страны - члена ЕС к возможности взаимозаменяемости, в Европе доли рынка непатентованных лекарств в разных странах могут различаться. Например, в Нидерландах 72,4% всех рецептов на лекарства в 2015 г. были выписаны на непатентованные ЛП, в то время как на них приходилось лишь 16,5% общих расходов, связанных с лекарствами. Такой высокий процент в Нидерландах предположительно является результатом того, как медицинские страховые компании исполняют национальное законодательство, и, в случае нехватки лекарств, фармацевты часто вынуждены заменять их другими эквивалентными (непатентованными) лекарствами [13]. В Украине доля генериков в общем объеме фармацевтического рынка в 2015 г. составила 77% в денежном и 94% в натуральном выражении). К странам с высокой долей использования генерических препаратов относится и Республика Беларусь, где доля воспроизведенных препаратов, в том числе, отечественного производства, составляет подавляющее большинство, особенно при оказании

медицинской помощи в стационарных условиях. В США в разных штатах существуют разные законы для замены оригинального препарата генериком. В некоторых штатах это может осуществить фармацевт самостоятельно, в других же необходимо получение письменного согласия пациента на замену непатентованным препаратом, при этом, в 45 штатах необходимо уведомление врача о замене назначенного им оригинального препарата на генерический [14].

Генерический сегмент фармацевтического рынка – один из наиболее конкурентоспособных секторов в Европе, который позволяет существенно снизить расходы на лекарственное обеспечение населения. Применение генериков дает ощутимый экономический эффект. Опыт ЕС свидетельствует о том, что появление генериков способствует развитию конкуренции на рынке.

Взаимозаменяемость генерических препаратов требует обсуждения, когда различаются лекарственные формы одного активного вещества. Для генерической замены могут использоваться все генерические копии активного вещества, которые признаны регуляторным органом как эквивалентные друг другу и оригинальному препарату [11].

Следовательно, эффективность политики генерических замен в первую очередь зависит от качества генериков, а также от их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, которая является одной из производных исследования биоэквивалентности. В последние годы в различных странах мира все чаще поднимается вопрос о «скрытой стоимости генериков». В официальных материалах ВОЗ подчеркивалась необходимость доказывать качество генериков при их регистрации и предоставлять документы, подтверждающие, что препарат произведен с соблюдением принципов GMP, соответствует критериям качества, снабжен адекватной инструкцией по медицинскому применению и является терапевтически эквивалентным [1].

С точки зрения фармакоэкономики, меньшая цена генерического ЛП не обязательно ведет к снижению стоимости лечения. Для фармакоэкономического обоснования преимущества использования генерика необходимо доказать не только экономическую выгоду, но и его сопоставимость с оригинальным препаратом как по критериям количественного и качественного состава фармацевтической субстанции, так и по критериям терапевтической эффективности и безопасности. Таким образом, мы снова возвращаемся к вопросу о качестве генериков и доступности данных о биоэквивалентности [1].

**Выводы.** Во многих странах, в том числе, в Республике Беларусь, воспроизведенные (генерические) препараты составляют большую часть оборота ЛП на фармацевтическом рынке. Именно их чаще всего применяют при социально значимых и широко распространенных заболеваниях. Данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение, учитывая дороговизну оригинальных ЛП как в период действия патентной защиты, так и после ее окончания. Воспроизведенные ЛП, как правило, значительно дешевле оригинальных, что выгодно как пациенту, так и государству, закупающему их.

Однако, помимо цены, немаловажное значение в решении генерической замены оригинального препарата имеет качество воспроизведенного ЛП. Поэтому обеспечение надежного контроля качества генериков должно являться одной из важнейших задач фармацевтической промышленности любой страны, особенно в ситуации, когда фармацевтический рынок большей частью заполнен воспроизведенными препаратами. Решением задачи может быть предоставление доказательства того, что воспроизведенный ЛП удовлетворяет всем высоким стандартам качества, имеет сопоставимый профиль безопасности и эффективности и применяется по тем же показаниям, что и оригинальный ЛП, с целью «замещения» дорогого на более дешевый.

Интегрирующим показателем качества генериков является их эквивалентность (взаимозаменяемость) (ВОЗ, 2006) с оригинальным препаратом [3]. Для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП оригинальному или другому препарату сравнения необходимы проводимые на здоровых добровольцах сравнительные клинические испытания или исследования биоэквивалентности.

Согласно подходу FDA, терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям [10]:

1. Являются фармацевтическими эквивалентами.
2. Являются биоэквивалентными.
3. Подтверждена их безопасность.
4. Сопровождаются обоснованной информацией о лекарственном препарате в его инструкции по медицинскому применению.
5. Производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей производственной практики (GMP).

Если основываться на данном определении, воспроизведенный лекарственный препарат может автоматически считаться терапевтически эквива-

лентным только в случае соблюдения вышеперечисленных условий.

### Литература

1. Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия и клинической эффективности и безопасности / Н.В.Верлан, Г.А.Ковальская, Д.Я.Жукова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2016. – №3. – С.66–72.
2. Фармацевтический рынок Республики Беларусь. Декабрь 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bikratings.by/>. – Дата доступа: 10.01.2023.
3. WHO Technical Report Series, No.937, 2006. Annex 7: Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability.
4. О критериях, предъявляемых к торговым наименованиям лекарственных препаратов: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 24 сент. 2020 г., №78 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2023.
5. Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза: решение Совета Евразийской экономической комиссии, 3 нояб. 2016 г., №85 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2023.
6. Дорощев, В.Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств / В.Л.Дорощев // Ремедиум. – 2011. – №11. – С.51–57.
7. Yu, Yang. Towards understanding interchangeability of generic drugs: diss. / Yang Yu. – Maastricht, 2017.
8. Смехова, И.Е. Комплексный подход в оценке биоэквивалентности in vitro и качества воспроизведенных пероральных лекарственных препаратов: дис. / И.Е.Смехова. – Санкт-Петербург, 2013.
9. Решетько, О.В. Половые различия и взаимозаменяемость воспроизведенных (генериков) лекарственных средств / О.В.Решетько, К.А.Луцевич, Т.С.Луцевич // Лекарственный вестник. – 2016. – №2 (62). – С.11–16.
10. Подтверждение терапевтической эквивалентности – первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов / А.Н.Миронов, А.Н.Васильев, Е.В.Гавришина [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. – 2014. – №2 (16). – С.78–84.
11. Приходько, Е. Генерическая замена лекарственных средств. Опыт ЕС, США и Канады [Электронный ресурс] / Е.Приходько // «Аптека online» RSS Лента. – 2016. – №43 (1064). – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/389988>. – Дата доступа: 08.06.2022.
12. Yu, Yang. Interchangeability of Generics – Experiences and Outlook Toward Pharmacokinetics Variability and Generic – Generic Substitution / Yang Yu, M.Maliepaard // Perspectives. – 2019. – Vol.105, No.2. – P.292–294.

13. Interchangeability of Generic Drugs: A Nonparametric Pharmacokinetic Model of Gabapentin Generic Drugs / P.J.Glerum [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2018. – Vol.104, No.5. – P.966–973.
14. Assessment of Variation in State Regulation of Generic Drug and Interchangeable Biologic Substitutions / Ch.A.Sacks [et al.] // JAMA Intern Med. – 2021. – Vol.181, No.1. – P.16–22.

#### INTERCHANGEABILITY OF GENERIC MEDICINES

<sup>1</sup>I.S.Romanova, <sup>1</sup>T.A.Chak, <sup>1</sup>I.N.Kozhanova, <sup>2</sup>N.L.Gamaliy, <sup>1</sup>O.F.Kardash, <sup>3</sup>S.V.Elenskaya

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>"Minskintercaps" Unitary Enterprise, 26, Inzhenernaya Str., 220075, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Republican Hospital of Finance and Home Front Department of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus, 4, Zolotaya Gorka Str, 220005, Minsk, Republic of Belarus

Problem has been highlighted in the article of generic medicines interchangeability both in the world and in the Republic of Belarus, where, in particular, reproduced (generic) medicines make up the majority of medicinal products circulation on pharmaceutical market. Medicines nomenclature is given. Necessary requirements for generic medicines in accordance with international standards are noted. Criteria have been reflected for medicinal products interchangeability determining in accordance with the draft of Rules for determining medicinal products for medical use interchangeability within the Eurasian Economic Union as well as according to the WHO

requirements. Fundamental principles of generic substitution determining bioequivalence and therapeutic equivalence of medicines importance have been considered.

Keywords: original medicine; generic; interchangeability; bioequivalence; therapeutic equivalence.

#### Сведения об авторах:

**Романова Ирина Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», зав. кафедрой клинической фармакологии; тел.: (+37529) 6017830, e-mail: irina.romanova@tut.by.

**Чак Татьяна Анатольевна**, канд. мед. наук; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, ассистент; тел.: (+37529) 7807628, e-mail: tatyanchak@mail.ru.

**Кожанова Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, доцент; тел. (+37529) 6870401, e-mail: kozhanovairina@mail.ru.

**Гамалий Наталья Леонидовна**; УП «Минск-интеркапс», начальник медицинского бюро.

**Кардаш Ольга Федоровна**, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, доцент; тел.: (+37544) 7356251, e-mail: muchado@bk.ru.

**Еленская Светлана Владимировна**, канд. мед. наук; ГУ «Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла МВД Республики Беларусь», зав. неврологическим отделением.

Поступила 16.01.2023 г.