

**Исключение антиретровирусных препаратов из составленного ВОЗ  
Перечня лекарственных средств, прошедших предварительную  
квалификацию**

**Информация и руководство для регулирующих органов, национальных  
программ по СПИДу, врачей и пациентов**

1 сентября 2004 г.

Департамент политики в области основных лекарственных средств;  
Департамент по ВИЧ/СПИДу

ВОЗ продолжает получать много вопросов относительно проведенного недавно исключения пяти лекарственных средств из составленного ею Перечня препаратов, прошедших предварительную квалификацию. Учитывая важность этих лекарственных средств для пациентов и для международных действий по расширению лечения, ниже ВОЗ предлагает некоторые более четкие разъяснения своего решения исключить из списка соответствующие препараты, а также общие рекомендации для регулирующих органов, руководителей национальных программ по СПИДу, лиц, выписывающих лекарственные средства, и пациентов касательно возможных ответных действий на страновом уровне.

### **ЧТО ПРОИЗОШЛО?**

В мае и июле 2004 г. ВОЗ провела серию инспекционных проверок контрактных исследовательских организаций и/или лабораторий (далее: КИО) в рамках проводимого ею текущего мониторинга лекарственных средств, прошедших предварительную квалификацию. КИО работали по контрактам, заключенным с производителями, с целью проведения тестов на биоэквивалентность лекарственных средств, предложенных для предварительной квалификации, в соответствии с требованиями ВОЗ. Тесты на биоэквивалентность представляют собой клинические испытания, проводимые на здоровых волонтерах, с целью выяснения вопроса о том, является ли концентрация непатентованного препарата в крови пациента эквивалентной концентрации исходного препарата. Следует отметить, что данные (результаты), изначально представленные в ВОЗ производителями, действительно подтверждали наличие биоэквивалентности.

В ходе проверок было выявлено, что одна из КИО соответствует международным критериям о Надлежащей клинической практике и Надлежащей лабораторной практике при проведении этих исследований. Оказалось, однако, что две другие КИО не соответствуют этим критериям, поскольку были обнаружены серьезные расхождения между первоначальными результатами, полученными КИО, и результатами, представленными в ВОЗ производителями.

## **1. Подтверждение биоэквивалентности двух лекарственных средств против СПИДа**

Было выявлено, что КИО, проводившая исследования на биоэквивалентность двух вариантов сочетания трех лекарственных средств в фиксированных дозах, при этом два варианта различались степенью дозировки, соответствует международным требованиям. Таким образом, было подтверждено, что эти препараты (один из которых прошел предварительную квалификацию в декабре 2003 г., а другой - во время проверки КИО) являются биоэквивалентными и могут использоваться в качестве альтернативы двум лекарственным препаратам, исключенным из перечня. Это следующие препараты:

- Ламивудин 150 мг плюс ставудин 40 мг и невирапин 200 мг в таблетке (Cipla) - *уже имелся в перечне*
- Ламивудин 150 мг плюс ставудин 30 мг и невирапин 200 мг в таблетке (Cipla) - *недавно добавлен к перечню*

## **2. Пять лекарственных средств для лечения ВИЧ/СПИДа были исключены из перечня за недостаточностью доказательств их биоэквивалентности**

В отношении пяти лекарственных средств ВОЗ не могла более принимать отчет об исследованиях на биоэквивалентность, представляемый производителями. Поскольку доказательство биоэквивалентности является условием предварительной квалификации и учитывая серьезность фактора несоответствия КИО необходимым требованиям, два из упомянутых препаратов были исключены из перечня 27 мая, а три других - 4 августа. Это следующие препараты:

- Ламивудин 150 мг плюс ставудин 30 мг и невирапин 200 мг в таблетке (Ranbaxy Laboratories Ltd, Девас, Индия, полоски алюминиевой фольги с 10 или 60 таблетками в упаковке)
- Ламивудин 150 мг плюс ставудин 40 мг и невирапин 200 мг в таблетке (Ranbaxy Laboratories Ltd, Девас, Индия, полоски алюминиевой фольги с 10 или 60 таблетками в упаковке)
- Ламивудин 150 мг плюс зидовудин 300 мг в таблетке (Ranbaxy Laboratories Ltd, Девас, Индия, 60 или 100 таблеток в блистерной упаковке)
- Ламивудин 150 мг в таблетке (Cipla Ltd, Куркумб, Индия, 10 таблеток в блистерной упаковке)
- Ламивудин 150 мг плюс зидовудин 300 мг в таблетке (Cipla Ltd, Вихроли, Индия, 10 таблеток в блистерной упаковке)

## **ЧТО ОЗНАЧАЕТ ИСКЛЮЧЕНИЕ ИЗ ПЕРЕЧНЯ ПЯТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?**

ВОЗ не является наднациональным регулирующим органом. Составленный ВОЗ перечень препаратов, прошедших предварительную квалификацию, включает лекарственные средства, которые прошли оценку и получили разрешение на закупку организациями системы Организации Объединенных Наций. Этот перечень не имеет юридической силы на национальном уровне. В странах вся ответственность за санкционирование выпуска препаратов на рынок и использование медицинских препаратов в программах общественного

здравоохранения лежит на национальных органах регулирования лекарственных средств. ВОЗ использует более жесткие стандарты для предварительной квалификации по сравнению со стандартами, используемыми многими странами. Например, не во всех странах существует установленное законом требование о проведении исследований на биоэквивалентность *in vivo* (небольшие клинические испытания, проводимые на здоровых волонтерах) для непатентованных лекарственных средств; равно, как в них не существует и строгих требований к качеству активных фармацевтических ингредиентов.

При решении вопроса об оптимальных действиях национальным органам, программам, лицам, выписывающим лекарственные средства, и пациентам предлагается принять во внимание следующие соображения:

- **Эти препараты могут быть биоэквивалентными или не быть таковыми;**
- **Прерывание антиретровирусного лечения представляет серьезный риск для человека и может иметь отрицательные последствия в отношении общественного здравоохранения.**

## **ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ РЕГУЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### **Дополнительное разъяснение**

Из перечня исключены пять препаратов в связи с отсутствием доказательств их биоэквивалентности, что явилось результатом выявленного несоответствия лабораторий, проводивших исследования, требованиям надлежащей клинической и лабораторной практики. Тем не менее, они отвечают требованиям качества по другим спецификациям, таким как чистота активного фармацевтического ингредиента, устойчивость и производство в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики на современном фармацевтическом предприятии.

### **Рекомендуемые действия**

Многие национальные органы регулирования лекарственных средств не требуют представления данных по биоэквивалентности для допуска на внутренний рынок непатентованных лекарственных средств. В этом случае юридически они не обязаны аннулировать разрешение о выпуске на рынок пяти лекарственных средств, исключенных из перечня. В странах, где для допуска лекарственных средств на рынок требуются данные по их биоэквивалентности, национальному органу регулирования лекарственных средств следует рассмотреть возможность осуществления одного или нескольких из следующих действий:

(1) Обратиться с просьбой о получении от ВОЗ отчета о проверке(ах) с сохранением конфиденциальности;

(2) В порядке экстренной меры временно отказаться от своего требования по предоставлению данных по биоэквивалентности этих препаратов, обратившись к производителям с просьбой представить данные новых исследований по биоэквивалентности в течение четырех месяцев (если эти сроки не выполняются, рассмотреть вопрос об аннулировании разрешения на выпуск этих препаратов на рынок);

- (3) Не выпускать для использования имеющиеся в запасе препараты до тех пор, пока не будут представлены данные новых исследований по их биоэквивалентности;
- (4) Аннулировать разрешение на выпуск этих препаратов на рынок;
- (5) Представить подробную информацию и консультативную помощь руководителям программ, лицам, выписывающим лекарственные средства, и пациентам о наиболее оптимальных путях разрешения данной ситуации, не ставя под угрозу успешное достижение целей программ лечения.

## **ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ПРОГРАММ**

### **Дополнительное разъяснение**

В странах, где национальные органы регулирования лекарственных средств не требуют данных по биоэквивалентности, нет установленной законом необходимости изымать данные препараты; но даже в странах, где такие данные требуются, органы могут (на временной основе) принять решение о том, чтобы не изымать их (см. выше). В любом случае необходимо стремиться к установлению должного баланса между рисками, связанными с отсутствием доказательств биоэквивалентности этих препаратов, и индивидуальным риском, а также риском для общественного здравоохранения, в результате прерывания лечения в случае невозможности замены используемых препаратов альтернативными лекарственными средствами.

В целом, наиболее адекватной ответной мерой будет переход на использование аналогичных антиретровирусных препаратов от альтернативных, прошедших предварительную квалификацию поставщиков в том случае если и когда такие препараты будут в наличии (см. ниже Приложение 1). Однако не рекомендуется переход на использование не прошедших предварительной квалификации антиретровирусных препаратов не только из-за отсутствия подтверждения их биоэквивалентности, но также в связи с тем, что и другие аспекты их качества не были проверены ВОЗ.

### **Рекомендуемые действия**

- (1) Проконсультироваться с национальным органом регулирования лекарственных средств на предмет выбора наилучшего направления действий.
- (2) Подготовить и осуществить коммуникационную стратегию, адресованную лицам, выписывающим лекарственные средства, и пациентам.
- (3) Принять меры, необходимые для перехода к использованию альтернативных препаратов, прошедших предварительную квалификацию (приведенных ниже в Приложении 1). В этом отношении рекомендуется предпринять следующие действия в конкретных ситуациях:
  - (а) **Вопрос о закупке лекарственных средств, исключенных из перечня, решен, но они еще не заказаны.** Не следует заказывать исключенные из перечня препараты. Взамен этого, следует заказать другие препараты, прошедшие предварительную квалификацию, если исключенные из перечня лекарственные средства не будут восстановлены в составленном ВОЗ перечне препаратов, прошедших предварительную квалификацию.

(b) **Исключенные из перечня лекарственных средства уже заказаны для продолжения или расширения программ лечения.** Исключенные из перечня лекарственные средства, которые уже заказаны, но не получены, не должны приниматься. В этом случае вместо них следует заказать альтернативные препараты, прошедшие предварительную квалификацию. Однако в том случае, если альтернативные поставки невозможно получить немедленно, а отказ от получения заказанных препаратов может привести к невозможности продолжить или начать лечение пациентов, риск отсрочки в лечении выше, чем риск использования лекарственных средств, биоэквивалентность которых не доказана, но которые все-таки прошли предварительную квалификацию. В этом случае получение и использование исключенных из перечня препаратов будет оправданным. В дальнейшем следует заказывать только препараты, прошедшие предварительную квалификацию.

## **ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЛИЦ, ВЫПИСЫВАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, И ПАЦИЕНТОВ**

В принципе пациентам следует прекратить использование исключенных из перечня лекарственных средств и перейти на другие препараты, прошедшие предварительную квалификацию (см. Приложение 1). Тем не менее, во многих случаях будет трудно незамедлительно найти альтернативные препараты, прошедшие предварительную квалификацию. В этой ситуации пациентам рекомендуется продолжать использование исключенных из перечня препаратов, поскольку риск, связанный с прерыванием лечения, выше, чем риск, связанный с приемом лекарственных средств, биоэквивалентность которых не доказана, но которые прошли предварительную квалификацию. Не рекомендуется переходить на препараты, не получившие предварительной квалификации, поскольку их качество документально не подтверждено ВОЗ.

Пациента следует проинформировать о том, что нет оснований считать продолжение использования исключенных из перечня препаратов опасным, и что прерывание лечения или переход на альтернативные антиретровирусные препараты, качество которых не подтверждено, является намного большим риском.

## **ПОСЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ**

### **Последующие шаги со стороны производителей**

Производители заявили о своем намерении повторно представить рассматриваемые препараты в другую лабораторию для проведения новых исследований по биоэквивалентности. Если и когда эти препараты и лаборатория будут удовлетворять указанным требованиям, ВОЗ восстановит эти лекарственные средства в своем Перечне лекарственных средств, прошедших предварительную квалификацию.

## **Последующие шаги со стороны ВОЗ**

- В случае получения соответствующего запроса ВОЗ представит в национальные органы регулирования лекарственных средств отчеты о проверках исключенных из перечня препаратов с условием соблюдения конфиденциальности.
- Как только будут получены новые данные о биоэквивалентности исключенных из перечня препаратов, ВОЗ организует проведение незамедлительной оценки данных и проверки на местах, обеспечивая сведение к минимуму административные задержки в возможном восстановлении препаратов в перечне.
- ВОЗ направит всем производителям препаратов, прошедших предварительную квалификацию, письмо с предложением принять все необходимые меры по обеспечению правильности и полноты направляемых в ВОЗ данных, а также проверить КИО на соблюдение всех соответствующих стандартов.
- ВОЗ в срочном порядке проведет проверки всех других КИО, проводивших исследования по биоэквивалентности препаратов, прошедших предварительную квалификацию, начиная с наиболее приоритетных лекарственных средств.
- В отношении новых заявок на предварительную квалификацию лекарственных средств ВОЗ намерена провести проверки КИО и лабораторий на соответствие требованиям Надлежащей клинической практики и Надлежащей лабораторной практики в качестве неременного условия предварительной квалификации.
- ВОЗ также начнет программу проверок производителей активных фармацевтических ингредиентов (сырьевого материала), первоначально акцентируя внимание на антиретровирусных препаратах.

## **ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ**

### **Как вообще могли пройти предварительную квалификацию эти исключенные из перечня препараты**

До сих пор оценка данных о биоэквивалентности (представляемых производителем) являлась частью стандартной процедуры прохождения предварительной квалификации; регулярные проверки КИО на месте проведения исследований на биоэквивалентность не проводились. Такая практика была широко распространена во многих национальных органах регулирования лекарственных средств. Первого мая 2004 г. вступила в силу Директива Европейской комиссии 2001/10/ЕС, которая потребовала проводить такие проверки. Учитывая приверженность ВОЗ соблюдению самых высоких стандартов, Директива ЕК способствовала проведению проверок КИО, выполняющих исследования по биоэквивалентности (начиная с препаратов, используемых для лечения наиболее приоритетных болезней), что и привело в конечном итоге к исключению из перечня пяти указанных выше препаратов.

### **Что это означает для других препаратов перечня?**

Была проведена оценка всех препаратов перечня по следующим аспектам: оценка содержащихся в досье препарата данных об эффективности, безопасности, качестве и биоэквивалентности; проверка предприятий-

производителей на соответствие критериям Надлежащей практики производства; и тестирование образцов препаратов в независимых лабораториях на соответствие спецификациям препарата. В соответствии с Европейской директивой от 1 мая 2004 г., в настоящее время проверки на соответствие критериям надлежащей клинической и лабораторной практики включены в обязательные требования. Например, проведенная недавно проверка КИО, выполнявшей исследования на биоэквивалентность сочетания трех препаратов Cipla в двух вариантах, различающихся степенью дозировки, выявила соблюдение требований надлежащей клинической и лабораторной практики и, вследствие этого, наличие биоэквивалентности между этими препаратами и исходными лекарственными средствами.

Многие национальные органы регулирования лекарственных средств время от времени изымают из оборота зарегистрированный препарат. Но это не означает, что первоначальная регистрация была неоправданной. Это, скорее, указывает на строгость системы проверки и на то, что эффективность, безопасность и качество зарегистрированных препаратов продолжают подвергаться проверке после первоначальной регистрации.

#### **Дальнейшая информация**

Информацию об исключении препаратов можно найти на следующих сайтах Интернета:

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/en/>

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/en/>

[http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement\\_aidsprequal/en](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement_aidsprequal/en)

[http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement\\_aidsprequal/en](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement_aidsprequal/en)

Более подробную информацию о проекте предварительной квалификации, включая составленный ВОЗ полный перечень препаратов, прошедших предварительную квалификацию, можно найти на сайте:

<http://mednet3.who.int/prequal/>

За информацией о ценах обращаться в ВОЗ на следующий сайт:

<http://www.who.int/medicines/organization/par/ipc/s&pScreen/S&Pscreen.pdf>,

а в организацию "Врачи без границ" на сайт:

<http://www.accessmed-msf.org/documents/untanglingtheweb6.pdf>

За дальнейшей информацией обращаться по следующим адресам:

**По техническим вопросам и вопросам регулирования:** André van Zyl, научный сотрудник, телефон: +41 22 7913598; мобильный телефон: +41 79 4755527; электронная почта: [vanzyla@who.int](mailto:vanzyla@who.int)

**По клиническим и лечебным вопросам:** Jos Perriens, Директор Службы по лекарственным средствам против СПИДа и диагностике СПИДа, Департамент ВИЧ/СПИДА, телефон: +41 22 79134456; мобильный телефон: +41 79 2173422; электронная почта: [perriensj@who.int](mailto:perriensj@who.int)

**Для средств массовой информации:** Daniela Bagozzi, сотрудник по связи, телефон: +41 22 7914544; мобильный телефон: +41 79 4755490; электронная почта: <mailto:bagozzid@who.int>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 1:**

### **АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОСТАВЩИКИ**

- Ламивудин 150 мг плюс зидовудин 300 мг в таблетке (GSK), блистер (60), флакон (60)
- Ламивудин 150 мг плюс зидовудин 300 мг в таблетке (Hetero), блистер (10), флакон (60)
- Ламивудин 150 мг плюс ставудин 40 мг и невирапин 200 мг в таблетке (CIPLA), флакон (60)
- Ламивудин 150 мг плюс ставудин 40 мг и невирапин 200 мг в таблетке (CIPLA), флакон (60)
- Ламивудин 150 мг в таблетке (GSK), 10 мг/мл раствор для приема внутрь (GSK), флакон (60) и флакон (240 мл), соответственно
- Ламивудин 150 мг в таблетке (Hetero), блистер (10), флакон (60)
- Ламивудин 150 мг в таблетке (Strides), блистер (10), флакон (60)