

**Исключение наименований антиретровирусных препаратов
из информации ВОЗ о предварительной квалификации
и руководств для регламентарных органов,
национальных программ по СПИДу, врачей и пациентов**

11 ноября 2004 г.

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

Компания Ranbaxy Laboratories Limited, Индия, проинформировала ВОЗ о добровольном исключении всех своих антиретровирусных препаратов (досье продукции, проходящей оценку, и всех препаратов, прошедших предварительную квалификацию) из списков предварительной квалификации ВОЗ. Эта мера была принята после того, как компания обнаружила несоответствие документации, касающейся свидетельств биоэквивалентности продукции, с оригинальными лекарственными средствами (см. связь на предварительную квалификацию в отношении пресс-релиза по этому вопросу).

Ниже перечислены семь прошедших предварительную квалификацию лекарственных средств компании, исключаемых на добровольной основе:

Индинавир, капсулы 400 мг в блистерной упаковке (60, 100)

Ламивудин, таблетки 150 мг в блистерной упаковке (60, 100)

Ламивудин/ставудин, таблетки 150 мг/40 мг в алюминиевой фольге (10), в коробке 60

Ламивудин/ставудин, таблетки 150 мг/30 мг в алюминиевой фольге (10), в коробке 60

Невирапин, таблетки 200 мг в блистерной упаковке (60, 100)

Ставудин, капсулы 30 мг в алюминиевой фольге (10), в коробке 60

Зидовудин, таблетки 300 мг в блистерной упаковке (60, 100)

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Добровольное исключение со стороны Ranbaxy следует за исключением в этом году ВОЗ трех других антиретровирусных препаратов, изготавливаемых Ranbaxy, и двух антиретровирусных препаратов, изготавливаемых Cipla, из перечня прошедших предварительную квалификацию препаратов. ВОЗ исключила эти лекарства из перечня после того, как инспекции контрактных организаций по научным исследованиям (КОНИ), которые проводили изучение биоэквивалентности, выявили серьезные различия между первоначальными результатами, компилированными КОНИ, и результатами, представленными ВОЗ, а также несоблюдение международных руководящих принципов по надлежащей клинической практике и надлежащей лабораторной практике.

После исключения этих препаратов из списка ВОЗ направила письмо с предупреждением ко всем изготовителям лекарств от ВИЧ/СПИДа,

участвовавшим в проекте по предварительной квалификации (**letter to all manufacturers**). В этом письме содержался призыв к компаниям проверить данные, которые они представили ВОЗ, а также соблюдение надлежащей клинической практики и надлежащей лабораторной практики в тех местах, где проводились исследования биоэквивалентности.

ЧТО ОЗНАЧАЕТ ИСКЛЮЧЕНИЕ СЕМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?

Перечень ВОЗ препаратов, прошедших предварительную квалификацию, включает лекарственные средства, которые были оценены и одобрены для закупок организациями системы Организации Объединенных Наций. Однако ВОЗ не является наднациональным регламентарным органом. Поэтому на национальном уровне этот перечень не имеет никакого юридического статуса. В странах ответственность за разрешение на сбыт и использование медицинских препаратов в программах общественного здравоохранения лежит на национальных органах регламентации лекарственных средств. Стандарты, используемые ВОЗ для предварительной квалификации, более строги, чем те, которые применяются многими странами. Например, не все страны в обязательном юридическом порядке требуют изучения биоэквивалентности *in vivo* для непатентованных лекарственных средств; также у них нет строгих требований в отношении качества активных фармацевтических компонентов.

При принятии решения в отношении наилучшего направления действий национальным органам, программам, лицам, назначающим лекарственные средства, и пациентам необходимо учитывать следующее:

- **эти препараты могут быть биоэквивалентными, а могут и не быть;**
- **прерывание антиретровирусного лечения создает серьезный риск для пациента и может оказать отрицательное воздействие с точки зрения общественного здравоохранения.**

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Дополнительные пояснения

Эти семь препаратов были добровольно исключены компанией, поскольку она обнаружила различия в документации, касающейся биоэквивалентности продукции. Однако эти препараты отвечают другим спецификациям качества, например чистоты активного фармацевтического компонента, стабильности и изготовления в соответствии с надлежащей производственной практикой и современным требованиям к состоянию фармацевтического оборудования.

Рекомендованные действия

Многие национальные органы регламентации лекарственных средств не требуют данных о биоэквивалентности, для того чтобы допустить непатентованные лекарственные средства на свои рынки. В этом случае не имеется юридического обязательства отзываться разрешение на сбыт в отношении семи лекарственных средств, которые были исключены. В странах, где биоэквивалентность требуется, национальные органы регламентации

лекарственных средств должны рассмотреть целесообразность принятия одной или нескольких из следующих мер:

- (1) временно отказаться от требования в отношении биоэквивалентности для этих препаратов в качестве чрезвычайной меры, обратившись к изготовителям с предложением представить данные о новых изучениях биоэквивалентности в течение четырех месяцев (если эти сроки не будут соблюдены, рассмотреть вопрос об отзыве разрешения на сбыт);
- (2) не выпускать со складов продукцию для использования до тех пор, пока не будут получены данные новых изучений биоэквивалентности;
- (3) отозвать разрешение на сбыт этих препаратов;
- (4) предоставить подробную информацию и обеспечить консультации руководителям программ, лицам, назначающим лекарства, и пациентам в отношении того, каким образом лучше всего решить эту проблему, не ставя под угрозу задачи программ лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ПРОГРАММЫ

Дополнительное объяснение

В странах, где данные о биоэквивалентности не требуются, национальным органам регламентации лекарственных средств нет юридической необходимости исключать эти препараты; но даже в тех странах, где такие данные требуются, эти органы могут (временно) решить не исключать их (см. выше). Во всех случаях необходимо изыскивать необходимый баланс между рисками, связанными с недостатком доказательств биоэквивалентности этих препаратов и риском для здоровья отдельных лиц и населения, в случае прекращения лечения, если не будет найдено альтернативных лекарств.

В общем, переход на аналогичные антиретровирусные препараты (АРВ) и обращение к альтернативным, прошедшим предварительную квалификацию поставщикам будет наиболее подходящей ответной мерой в тех случаях, когда такая продукция доступна (см. Приложение 1 ниже). Однако переход на не прошедшие предварительную квалификацию АРВ не рекомендуется, поскольку их биоэквивалентность не подтверждена и, кроме того, другие аспекты качества не были проверены ВОЗ.

Рекомендуемые действия

- (1) Проконсультироваться с национальным органом регламентации лекарственных средств для выработки наилучшего направления действий.
- (2) Подготовить и осуществить стратегию коммуникации с лицами, назначающими лекарства, и пациентами.
- (3) Принять необходимые меры для перехода на альтернативные, прошедшие предварительную квалификацию препараты (перечисленные в Приложении 1 ниже). В этом отношении в конкретных ситуациях рекомендуется следующие действия:

(a) **Вопрос о закупке исключенных лекарств рассматривается, однако они еще не заказаны.** Исключенные препараты не следует заказывать. Вместо этого, следует заказывать другие прошедшие предварительную квалификацию препараты до тех пор, пока исключенные лекарства не будут вновь включены в список ВОЗ, прошедших предварительную квалификацию препаратов.

(b) **Исключенные лекарства были заказаны для продолжения или расширения программ лечения.** Исключенные лекарства, которые были заказаны, но еще не получены, не следует принимать. В этом случае необходимо взамен заказать альтернативные, прошедшие предварительную квалификацию препараты. Однако, если альтернативных поставщиков нет, а отказ от принятия заказанных препаратов может привести к невозможности продолжать или начать лечение пациентов, риск задержки лечения выше, чем риск предоставления лекарственных средств, биоэквивалентность которых не доказана, но которые во всех других отношениях прошли предварительную квалификацию. В этом случае будет оправдано принять и использовать исключенные препараты. В последующем необходимо заказывать лишь прошедшие предварительную квалификацию препараты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЛИЦ, НАЗНАЧАЮЩИХ ЛЕКАРСТВА, И ПАЦИЕНТОВ

В принципе, пациентам следует прекратить использование исключенных лекарств и перейти на другие прошедшие предварительную квалификацию препараты. (см. Приложение 1). Однако во многих случаях может оказаться трудным немедленно найти альтернативные, прошедшие предварительную квалификацию препараты. В этой ситуации пациентам рекомендуется продолжать использовать исключенные препараты, поскольку риск прекращения лечения выше, чем риск принятия лекарств, биоэквивалентность которых не доказана, но которые во всех других отношениях прошли предварительную квалификацию. Переход на препараты, не прошедшие предварительной квалификации, не рекомендуется, поскольку их качество не было документально подтверждено ВОЗ.

Пациентов следует проинформировать о том, что нет оснований считать дальнейшее использование исключенных лекарств опасным, и что прекращение лечения или переход на альтернативные антиретровирусные препараты, качество которых не обеспечено, гораздо более рискован.

СЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ

Следующие шаги изготовителей

Компания уже представила ВОЗ план, в котором указаны предлагаемые даты представления докладов о новых исследованиях указанных препаратов. Первое исследование должно быть завершено в декабре 2004 года. Лишь после того, как эти препараты и лаборатория окажутся отвечающими соответствующим требованиям, ВОЗ внесет их в список лекарств, прошедших предварительную квалификацию.

Шаги со стороны ВОЗ

- Как только будут получены доклады о новых исследованиях исключенных препаратов ВОЗ, организует оценку данных и инспекции на местах, с тем чтобы включить данные препараты в перечень прошедших предварительную квалификацию продуктов, если они будут отвечать требованиям.
- Как было объявлено ранее, ВОЗ в настоящее время находится в процессе инспектирования всех других контрактных организаций по научным исследованиям (КОНИ), которые проводили изучения биоэквивалентности для прошедших предварительную квалификацию препаратов, начиная с приоритетных лекарственных средств.
- Также в отношении новых применений ВОЗ внедрила инспекции КОНИ и лабораторий в отношении соблюдения надлежащей клинической практики, надлежащей лабораторной практики в качестве обязательного условия для предварительной квалификации.
- ВОЗ также начала проведение программы инспекций изготовителей активных фармацевтических компонентов (сырьевых материалов), в первую очередь ставя акцент на антиретровирусные препараты.

Дополнительная информация

Дополнительную информацию по проекту предварительной квалификации, включая полный список ВОЗ прошедших предварительную квалификацию препаратов имеется на электронном адресе: <http://mednet3.who.int/prequal/>

За дополнительной информацией:

По техническим и регламентарным вопросам обращаться по адресу: André van Zyl, Scientist, тел. +41 22 7913598, мобильный: + 41 79 4755527; электронная почта: vanzyla@who.int

По клиническим и лечебным вопросам обращаться по адресу: Jos Perriens, Director AIDS Medicines and Diagnostics Service, HIV/AIDS Department, Tel: +41 22 79134456, мобильный: +41 79 2173422; электронная почта: perriensj@who.int

По вопросам массовой информации обращаться по адресу: Daniela Bagozzi, Communications Officer тел: +41 22 79 `7914544, мобильный: +41 79 4755490, электронная почта: mailto:bagozzid@who.int

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРОШЕДШИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНУЮ КВАЛИФИКАЦИЮ ЛЕКАРСТВА И ПОСТАВЩИКИ

Индинавир, капсулы 400 мг (Hetero) в алюминиевой фольге (10), во флаконе (90)

Ламивудин, таблетки 150 мг (GSK) во флаконе (60)

Ламивудин, таблетки 150 мг (Hetero) в блистерной упаковке (10), во флаконе (60)

Ламивудин, таблетки 150 мг (Strides) в блистерной упаковке (10), во флаконе (60)

Невирапин, таблетки 200 мг (Cipla) в блистерной упаковке (10)

Невирапин, таблетки 200 мг (Hetero) в блистерной упаковке (10), во флаконе (60)

Невирапин, таблетки 200 мг (Boehringer-Ingelheim) в блистерной упаковке (60)

Ставудин, капсулы 30 мг (Bristol Myers Squibb) в блистерной упаковке (56), во флаконе (60)

Ставудин, капсулы 30 мг (Hetero) в блистерной упаковке (10), во флаконе (60)

Зидовудин, таблетки 300 мг (Cipla) в блистерной упаковке (10)

Зидовудин, таблетки 300 мг (GSK) в блистерной упаковке (28, 60), во флаконе (28)

Зидовудин, таблетки 300 мг (Hetero) в блистерной упаковке (10), во флаконе (60)