

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-4-33-37

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2b ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО

И. Е. Жук, М. А. Кривых, В. Б. Иванов, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев¹

Одним из наиболее широко используемых биотехнологических лекарственных препаратов является интерферон альфа-2b, который применяют в различных областях практической медицины, в частности, для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, онкологических заболеваний, а также для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 33 наименования лекарственных препаратов, содержащих в качестве одного из действующих веществ человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b. Проанализирована номенклатура лекарственных препаратов интерферона альфа-2b и проведено сравнительное изучение инструкций по медицинскому применению. Представлены результаты оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов интерферона альфа-2b, показано, что имеются значительные различия в способах введения и показаниях к применению лекарственных препаратов интерферона альфа-2b, зарегистрированных на территории Российской Федерации, взаимозаменяемость изученных лекарственных препаратов и референтного препарата установить невозможно, так как отсутствуют сравнительные данные клинических исследований с соответствующим референтным препаратом.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный; биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты; взаимозаменяемость.

ВВЕДЕНИЕ

Интерферон альфа — белок, состоящий из 165 аминокислот и содержащий 2 дисульфидные связи (между остатками цистеина в положениях 1 и 98, и в положениях 29 и 138), молекулярная масса негликозилированного белка составляет около 19 кДа. Подсемейства интерферона альфа (2a, 2b и 2c) различаются между собой аминокислотами в положениях 23 и 34: интерферон альфа-2a в положении 23 имеет лизин, в отличие от интерферона альфа-2b, содержащего в данном положении аргинин [11, 12].

До начала 1980 г. производство лекарственных препаратов интерферона альфа осуществляли за счет получения нативного белка человека [2, 11]. Лекарственные препараты интерферона, полученные из плазмы крови человека, имели ряд существенных недостатков: неоднородность состава, низкую степень очистки, в том числе от вирусных частиц — индукторов синтеза интерферона, высокую себестоимость, высокий риск передачи гемотрансмиссивных инфекций [2]. Получение человеческого интерферона альфа с помощью методов рекомбинантных ДНК на основе стабильно экспрессирующей конструкции с использованием бактериальных клеток позволило решить вышеперечисленные проблемы. Рекомбинантный человеческий интерферон альфа идентичен лейкоцитарному

интерферону по аминокислотному составу и обладает высокой степенью очистки и безопасностью в отношении гемотрансмиссивных инфекций. Благодаря этому стало возможно производить его в больших количествах по относительно низкой себестоимости [2, 11]. В качестве систем экспрессии для получения фармацевтической субстанции рекомбинантного человеческого интерферона используются штаммы *Pichia pastoris*, *Pseudomonas putida* и *Escherichia coli* [11].

Разработка технологий производства рекомбинантного интерферона альфа-2b во многих странах, в том числе в Российской Федерации, позволила использовать его противовирусную и антипролиферативную активность там, где требуются длительные курсы с парентеральным введением препаратов в высоких дозах. Инъекционные лекарственные препараты рекомбинантного интерферона альфа нашли наиболее широкое применение для лечения вирусных гепатитов и онкологических заболеваний [2].

После разрешения медицинского применения первых оригинальных лекарственных препаратов интерферона человеческого рекомбинантного в России с начала 2000 г. активно проводится разработка и государственная регистрация биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов интерферона альфа.

В настоящее время основные лекарственные формы интерферона альфа-2b входят в “Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов” [9], применяются в различных областях практической медицины, в частности, для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, онкологических забо-

¹ ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

леваний, а также для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей.

С введением в законодательство об обращении лекарственных средств понятия взаимозаменяемости лекарственных препаратов возникла необходимость оценки всех зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения с целью установления их взаимозаменяемости или невзаимозаменяемости с последующим включением данной информации в Государственный реестр лекарственных средств [13].

Целью настоящего исследования являлась оценка возможности взаимозаменяемости лекарственных препаратов, содержащих в качестве одного из действующих веществ интерферон альфа-2b.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применительно к поставленной цели проанализирована номенклатура лекарственных препаратов интерферона альфа-2b (33 торговых наименования), зарегистрированных в настоящее время на территории Российской Федерации [1], и проведено сравнительное изучение инструкций по медицинскому приме-

нию с использованием методов логического и сравнительного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 33 торговых наименования лекарственных препаратов, содержащих в качестве одного из действующих веществ человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b (3 — зарубежного производства) [1], из них 12 торговых наименований представляют собой комбинированные лекарственные препараты, являющиеся референтными и, следовательно, не подлежащими оценке взаимозаменяемости [3, 13, 14]. Современная номенклатура лекарственных препаратов интерферона альфа-2b для медицинского применения неоднородна и представлена различными формами выпуска: для приема внутрь, парентерального и местного применения. Лекарственные формы интерферона альфа-2b для приема внутрь и местного применения (капсулы, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь, аэрозоль, гель, капли, мазь, спрей, суппозитории) зарегистрированы на территории Российской Федерации и в некоторых странах СНГ, но отсутствуют на фармацевтическом рынке стран Европейского союза и США.

Таблица 1. Перечень референтных лекарственных препаратов интерферона альфа-2b [1]

№ п/п	Торговое наименование (№ регистрационного удостоверения)	Лекарственная форма	Страна производителя
1	Интерфераль® (ЛП-001989)	аэрозоль для местного применения	Россия
2	Виферон® (Р N001142/02)	гель для местного и наружного применения	Россия
3	Гриппферон® (Р N000089/01)	капли назальные	Россия
4	Реаферон-ЛИПИНТ® (ЛП-001611)	капсулы	Россия
5	Реальдирон® (П N012808/01)	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения	Израиль
6	Реаферон-ЕС (Р N000642/01)	лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения	Россия
7	Реаферон-ЕС-Липинт® (ЛСР-000011)	лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь	Россия
8	Реаферон-ЕС-Липинт® (Р N000821/01)	лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь	Россия
9	Виферон® (Р N001142/01)	мазь для местного и наружного применения	Россия
10	Интрон® А (П N014632/01)	раствор для внутривенного и подкожного введения	Бельгия
11	Гриппферон® (ЛП-001503)	спрей назальный дозированный	Россия
12	Виферон® (Р N000017/01)	суппозитории ректальные	Россия
Комбинированные лекарственные препараты, содержащие в качестве одного из действующих веществ интерферон альфа-2b			
1	Аллергоферон® (ЛП-000656)	гель для местного и наружного применения	Россия
2	Микоферон® (ЛП-004377)	гель для наружного применения	Россия
3	Офтальмоферон® (Р N002902/01)	капли глазные	Россия
4	Аллергоферон® бета (ЛП-002999)	капли глазные и назальные	Россия
5	Генферон® лайт (ЛП-002309)	капли назальные	Россия
6	Герпферон® (Р N003324/01)	мазь для местного и наружного применения	Россия
7	Гриппферон® с лоратадином (ЛП-002425)	мазь назальная	Россия
8	Вагиферон® (ЛП-001339)	суппозитории вагинальные	Россия
9	Генферон® (Р N001812/01)	суппозитории вагинальные и ректальные	Россия
10	Генферон® лайт (ЛСР-005614/09)	суппозитории вагинальные и ректальные	Россия
11	Гиаферон (Р N003293/01)	суппозитории вагинальные и ректальные	Россия
12	Генферон® лайт (ЛСР-009046/10)	спрей назальный дозированный	Россия

На начальном этапе выполнения государственного задания по определению взаимозаменяемости зарегистрированных лекарственных препаратов для меди-

цинского применения экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России определен перечень референтных лекарственных препаратов интерферона альфа-2b

Таблица 2. Сравнительная характеристика показаний к применению парентеральных форм препаратов интерферона альфа-2b

Показание к применению	Торговое наименование лекарственного препарата (№ регистрационного удостоверения)								
	Инtron® А (П N014632/01, референтный)	Реаферон-ЕС (Р N000642/01, референтный)	Альтевир® (ЛС-001950)	Лайфферон® (ЛС-001989)	Лайфферон® (ЛСР-000091)	Альфафона® (ЛС-001040)	Реальдирон® (ЛСР-001492/08) Реальдирон® (П N012808/01, референтный)	Интерфераль® (ЛСР-007454/10)	Интераль-П (Р N000697/01)
Хронический гепатит В	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хронический гепатит С	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хронический гепатит D	–	–	–	–	+	+	–	+	+
Волосатоклеточный лейкоз	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хронический миелолейкоз	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Множественная миелома	+	–	+	–	–	–	–	–	–
Фолликулярная лимфома (неходжкинская лимфома)	+	–	+	–	–	–	–	–	–
Метастатический рак почки	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Карциноидные опухоли	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Злокачественная меланома	+	–	+	–	–	–	+	–	–
Кожная Т-клеточная лимфома	–	–	–	–	–	–	+	–	–
Саркома Капоши	–	+	+	+	+	+	+	+	+
Остроконечные кондиломы	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Папилломатоз гортани	–	+	+	+	+	+	–	–	+
Острый вирусный гепатит В	–	+	–	+	+	+	+	+	+
Острый затяжной гепатит В и С	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Злокачественные лимфомы кожи (грибовидный микоз, первичный ретикулез, ретикулосаркоматоз)	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Кератоакантома	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Сублейкемический миелоз	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Эссенциальная тромбоцитемия	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Вирусные конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, кератиты, кератоиридоциклиты, кератопуевиты	–	+	–	+	+	+	–	+	+
Острый лимфобластный лейкоз у детей от 1 года	–	+	–	+	+	+	–	–	+
Вирусные, вирусно-бактериальные и микоплазменные менингоэнцефалиты	–	–	–	+	+	+	–	+	+
Рассеянный склероз	–	–	–	+	+	+	–	–	+
Клещевой энцефалит	–	–	–	–	–	–	+	–	–

Примечание: “+” — наличие показания в инструкции по применению; “–” — отсутствие показания в инструкции по применению.

(табл. 1), впервые зарегистрированных в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которых доказаны на основании результатов собственных доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями действующего законодательства [14].

Таким образом, оценке взаимозаменяемости подлежали следующие лекарственные препараты интерферона альфа-2b: Реальдирон® (ЛСР-001492/08); Лайфферон® (ЛСР-000091; ЛС-001989); Интерфераль® (ЛСР-007454/10); Интераль-П (Р N000697/01); Альфарона® (ЛС-001040); Альтевир® (ЛС-001950); Инфагель (Р N000647/01) и Альфарона® (ЛС-001041).

Определение взаимозаменяемости проводили по единым правилам с оценкой параметров, установленных законодательством Российской Федерации [13, 14], а именно, сопоставимость качественных и количественных характеристик входящих в состав лекарственного препарата фармацевтических субстанций, эквивалентность лекарственной формы, сопоставимость состава лекарственного препарата, идентичность способа введения и применения, отсутствие клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности лекарственного препарата по результатам сравнительных клинических исследований с референтным препаратом, соответствие производителя лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики [10, 14].

Проведенный сравнительный анализ инструкций по медицинскому применению парентеральных лекарственных форм препаратов интерферона альфа-2b (табл. 2) позволил выявить значительные различия в перечне рекомендованных показаний к применению. Общими показаниями к применению для всех изученных лекарственных препаратов являются: “хронический гепатит В”, “хронический гепатит С”, “волосатоклеточный лейкоз”, “хронический миелолейкоз” и “метастатический рак почки”.

Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов интерферона альфа-2b для внутримышечного, подкожного, а также субконъюнктивального введения, инстилляции в глаз, введения в очаг и под очаг поражения содержат сходные, но различающиеся показания к применению, при этом ряд из показаний являются неактуальными, не подтверждены опытом клинического применения, при которых применение препаратов интерферона альфа не рекомендовано в современных актуальных протоколах и стандартах оказания специализированной помощи, а, следовательно, требуют исключения: “рассеянный склероз” [5]; “гистиоцитоз из клеток Лангерганса” [6]; “острый лимфобластный лейкоз у детей от 1 года” [7]; “острый вирусный гепатит В” [8].

Сравнительный анализ данных регистрационных досье позволил установить невозможность оценки взаимозаменяемости референтному лекарственному

препарату для следующих препаратов: Реальдирон®; Лайфферон® (2 наименования); Интерфераль®; Интераль-П; Альфарона®; Альтевир®; Инфагель и Альфарона® по причине отсутствия сравнительных клинических исследований с соответствующим референтным препаратом. Сравнительные клинические исследования с референтными препаратами ранее не проводились ввиду отсутствия таких требований и утвержденного перечня референтных препаратов.

Сложившаяся ситуация для парентеральных форм лекарственных препаратов интерферона альфа отечественного производства объясняется тем, что большинство из них регистрировались на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственного препарата реаферон. Данные исследования были проведены в конце 1980 гг. совместными усилиями научно-исследовательских институтов и лечебных учреждений СССР. Приказом Министерства здравоохранения СССР № 44 от 29.01.1990 г. зарегистрирован лекарственный препарат “Реаферон для инъекций сухой”, выпускавшийся по временной фармакопейной статье (ВФС) 42-227ВС-89, утвержденной 01.12.1989 г. [4]. На основе данной ВФС и утвержденной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Реаферон проводилась фармацевтическая разработка и исследование следующих лекарственных препаратов: Реаферон-ЕС (ранее Реколин), Интераль-П, Реальдирон, а в дальнейшем — Интерфераль®, Альфарона®, Лайфферон® и Альтевир®. В то же время следует отметить, что фармацевтическая разработка и государственная регистрация указанных лекарственных препаратов осуществлялась в полном соответствии с действующим на тот момент законодательством в сфере обращения лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом из 33 наименований лекарственных препаратов интерферона альфа-2b, зарегистрированных на территории Российской Федерации, 24 являются референтными, из них 12 — комбинированные лекарственные препараты. Проведенные исследования по оценке возможности взаимозаменяемости изученных лекарственных препаратов интерферона альфа-2b (9 наименований) позволили сделать вывод о том, что взаимозаменяемость референтному лекарственному препарату установить невозможно, так как в документах регистрационного досье отсутствуют данные сравнительных клинических исследований с референтным препаратом, позволяющие оценить безопасность, эффективность и иммуногенность; неидентичны способы введения и применения препаратов; различаются показания к применению, часть из которых должны быть исключены на основании опыта клинического применения препаратов интерферона альфа-2b в сходной лекарственной форме и дозе. После устранения указанных недостатков вывод о взаимозаменяемости

указанных лекарственных препаратов может быть рассмотрен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 01.02.2018).
2. Л. А. Денисов, И. В. Шолохов, *Инфекц. бол.: новости, мнения, обучение*, № 1, 23 – 31 (2017).
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 г. № 1154 “О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения”.
4. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 29.01.1990 г. № 44 “О разрешении к медицинскому применению”.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.02.2006 г. № 105 “Об утверждении стандарта медицинской помощи больным рассеянным склерозом”.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.08.2006 г. № 606 “Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с гистиоцитозом из клеток Лангерганса”.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 г. № 1699н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ост-
ром лимфобластном лейкозе стандартного риска, консолидация ремиссии (в дневном стационаре)”.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 729н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите В тяжелой степени тяжести”.
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23.10.2017 г. № 2323-р “Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год”.
10. Б. К. Романов, Н. Д. Бунятян, Ю. В. Олефир и др., *Ведомости Научного центра экспертизы средств мед. применения*, № 2, 3 – 8 (2015).
11. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Т. IV, ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, Москва (2014).
12. О. Б. Устинникова, О. Б. Рунова, Е. О. Голощапова и др., *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*, 16(3), 161 – 165 (2016).
13. Федеральный закон от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ “О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”, Москва (2014).
14. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (ред. ФЗ № 429-ФЗ, ФЗ № 241-ФЗ), Москва (2010).

Поступила 21.03.18

INTERCHANGEABILITY OF MEDICINAL PREPARATIONS BASED ON HUMAN RECOMBINANT INTERFERON ALPHA-2b

I. E. Zhuk, M. A. Krivykh, V. B. Ivanov, V. A. Merkulov, and V. P. Bondarev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petrovsky bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

One of the most widely used biotechnological medicines is interferon alpha-2b, which is used in various fields of practical medicine, in particular, for the treatment of chronic viral hepatitis B and C, oncological diseases, as well as for the treatment and prevention of acute respiratory viral infections in adults and children. Currently in the Russian Federation there are 33 names of medicinal products containing human recombinant interferon alpha-2b as one of the active substances. The nomenclature of interferon alfa-2b preparations was analyzed and a comparative analysis of instructions for medical use was made. Results of the evaluation of interchangeability of available interferon alpha-2b preparations are presented. It is shown that there are significant differences in methods of administration and indications for the use of interferon alfa-2b drugs registered in the Russian Federation. The interchangeability of studied drugs and the reference one cannot be established, since there are no comparable clinical trials with the corresponding standard preparation.

Keywords: human recombinant interferon alpha-2b; biosimilar drugs; interchangeability.