

УДК 615.373:615.065

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ВАКЦИН

**Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Дармоштукова М.А., Хотова Т.Ю., Аляутдин Р.Н.,
Озерецковский Н.А., Меркулов В.А., Бунятян Н.Д.**

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,
Москва, e-mail: SnegirevaII@expmed.ru*

Проведен анализ данных научной литературы и нормативной документации контрольно-регуляторных органов России и ряда зарубежных стран в отношении взаимозаменяемости вакцин. Результаты научных исследований допускают взаимозаменяемость вакцин при их использовании в соответствии с рекомендуемым графиком введения и дозировкой, указанной производителем. Контрольно-регуляторные органы многих стран издают рекомендации о том, как следует поступать в случае необходимости замены вакцины на аналогичную. Однако в России отсутствуют какие-либо специальные нормативные положения, касающиеся взаимозаменяемости вакцин. Необходимо определить понятие «взаимозаменяемость» для вакцин как «заменяемость» и распространить его на возможность продолжения курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя и возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпускаемых разными производителями.

Ключевые слова: взаимозаменяемость, вакцина, иммунобиологический препарат, вакцинация

VACCINE INTERCHANGEABILITY

**Snegireva I.I., Zatolochina K.E., Darmostukova M.A., Khotova T.Y., Alyautdin R.N.,
Ozeretskovskiy N.A., Merkulov V.A., Bunyatyan N.D.**

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: SnegirevaII@expmed.ru*

We have done the analysis of scientific researches of domestic and foreign authors, control agencies' regulatory documentation from many countries and Russia executive orders about the interchangeability of vaccines. Data from studies allow interchangeability of vaccines, if used in accordance with the recommended schedule of administration and the dosage specified by the manufacturer. Control agencies of many countries issue recommendations what to do in case of necessity to replace a vaccine at a similar. In Russia there are no special regulation of vaccine interchangeability. It is necessary to define the concept of «interchangeability» of vaccine as the «replaceability» and extend it to the possibility of continuing the course of vaccination at a specific person of another drug manufacturer and the possibility of applying similar use of vaccines produced by different manufacturers.

Keywords: interchangeability, vaccine, immunological drug, vaccination

Концепция взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) подразумевает возможность замены референтного лекарственного препарата на воспроизведенный или биоаналогичный, направлена на сокращение затрат на лекарственное обеспечение, а также равный доступ каждого человека к качественным, безопасным и эффективным лекарственным препаратам. Согласно российскому законодательству взаимозаменяемым лекарственным препаратом является ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного препарата, имеющий эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [6]. При этом, с одной стороны, взаимозаменяемость воспроизведенных ЛП (полученных методом химического синтеза) в целом базируется на биоэквивалентности сравниваемых ЛП, с другой, при оценке сопоставимости

биологических препаратов невозможно опираться исключительно на критерий биоэквивалентности [8]. Ограниченные на сегодняшний день возможности прогнозирования клинических свойств биологических молекул, отличающихся сложностью строения, на основании знаний их физико-химических характеристик обуславливают невозможность применения концепции биоэквивалентности при оценке взаимозаменяемости биологических ЛП [9, 21].

При этом определение «взаимозаменяемость» не может распространяться на иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП), каждый из которых, вне зависимости от отсутствия различий в механизме действия, технологии изготовления производственного штамма, способа введения и других характеристик с препаратом аналогичного назначения, выпускаемого другим производителем, является оригинальным ЛП. Таким образом, использование термина «взаимозаменяемость»

в отношении ИЛП возможно лишь в отношении равной возможности назначения (применения) сравниваемых препаратов и возможности замены одного препарата на другой в течение регламентированного курса применения. При этом как в одном, так и в другом случае вопрос о замене необходимо решать в отношении конкретных пар (групп) препаратов с учетом возрастных показаний к их применению и медицинских противопоказаний. Выбор препарата при его назначении определяет врач, руководствуясь Национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами в отношении соответствующей инфекционной болезни, инструкциями по медицинскому применению препаратов [7].

Состав вспомогательных веществ ИЛП порой имеет определяющее значение при решении о назначении вакцин. Так, например, генно-инженерные вакцины против вирусного гепатита В, не содержащие мертиолят, могут быть введены всем возрастным группам населения, а также беременным женщинам, тогда как такой же препарат, содержащий мертиолят, в том числе и выпускаемый тем же производителем, противопоказан детям в возрасте до года и беременным. Вакцинация против гриппа детей первых трех лет жизни осуществляется только субъединичными и сплит-вакцинами, не содержащими консервант. По достижении трехлетнего возраста возможно применение и живой вакцины, к введению которой имеется большее количество противопоказаний, в отличие от инактивированного препарата.

Вместе с тем различные обстоятельства, такие как нехватка вакцин определенного производителя, изменение места жительства вакцинируемых, противопоказания к определенному препарату, замена поставщика препаратов, административные решения об отзыве препаратов, а также, появление новых комбинаций вакцин, которые позволяют уменьшить количество инъекций, приводят к необходимости решения вопроса о возможной взаимозаменяемости аналогичных вакцин различных производителей. В связи с этим контрольно-регуляторные органы многих стран издаются рекомендации о том, как следует поступать в случае необходимости замены вакцины на аналогичную.

В настоящее время в России отсутствуют какие-либо специальные нормативные

положения, посвященные взаимозаменяемости вакцин [11].

Взаимозаменяемость иммунобиологических препаратов, предусмотренная в официальных руководствах и документах по иммунопрофилактике зарубежных стран, распространяется на препараты Национального календаря профилактических прививок и предусматривает возможность замены у конкретного пациента препарата, выпущенного одним производителем, на препарат аналогичного назначения, выпущенный другим производителем.

Так, согласно основным принципам взаимозаменяемости вакцин в США и Канаде (директивы Health Canada и US FDA), в случае невозможности использования одного и того же препарата, необходимо проводить плановую вакцинацию с использованием вакцины отвечающей следующим требованиям:

- одинаковые показания к применению, включая возрастные ограничения;
- одинаковый перечень медицинских противопоказаний;
- их применение соответствует графику вакцинации;
- содержит аналогичные антигены;
- имеет тот же профиль безопасности, реактогенности, иммуногенности и эффективности [32, 20].

К вышесказанным принципам взаимозаменяемости вакцин, по мнению авторов, необходимо добавить равную или большую продолжительность и выраженность профилактической эффективности (живые и инактивированные вакцины, анатоксины).

Несмотря на то, что вакцины нескольких производителей зарегистрированы по аналогичным показаниям, при их производстве могли применяться различные методы, препараты могут отличаться антигенным составом или концентрациями, в составе могут быть разные адъюванты, конъюгированные белки, стабилизаторы и консерванты. Важно отметить, что все лиофилизированные вакцины должны быть восстановлены только теми разбавителями, которые рекомендованы производителем. Все вышеописанные факторы влияют на возможность взаимозаменяемости вакцин.

Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка. Контрольно-разрешительный орган Канады в отношении взаимозаменяемости вакцин для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка рекомендует для всего курса вакцинации использовать одну и ту же вакцину. Только в крайних случаях, когда невозможно точно

установить и использовать оригинальный препарат, разрешается использование вакцины другого производителя. Для бустер-вакцинации возможно использование любой аналогичной вакцины [32].

В России лицензированы коклюшные вакцины, которые входят в состав комплексных отечественных и зарубежных препаратов: АКДС-вакцина, АКДС-Геп В вакцина, Бубо-Кок, Инфанрикс, Пентаксим, Тетраксим и др. [5]. В обращении имеются как цельноклеточная коклюшная вакцина, так и бесклеточные [14]. Традиционно в нашей стране применяется цельноклеточная коклюшная вакцина АКДС. По данным ряда авторов в эпидемиологических наблюдениях установлено, что дети, первично вакцинированные цельноклеточной коклюшной вакциной, а затем получившие бесклеточную коклюшную вакцину (БКВ), были лучше защищены от коклюша по сравнению с детьми, получившими только БКВ [14]. Начавшийся курс вакцинации цельноклеточным препаратом может быть продолжен бесклеточным, что особенно важно для детей с сильными и патологическими реакциями на АКДС, а также с противопоказаниями к вакцинации [1]. И наоборот, дети, которым начали вакцинацию БКВ, могут продолжать прививаться вакциной АКДС при невозможности дальнейшей вакцинации БКВ [13]. Однако ни в одной инструкции по применению коклюшных вакцин, не указаны данные о возможностях замены.

В исследованиях, проведенных в странах Евросоюза, определяли иммуногенность АаКДС и цельноклеточной АКДС. В исследовании принимали участие дети в возрасте 4–6 лет, которые были вакцинированы (в 2–4–6 месяцев), ревакцинированы (15–20 месяцев) АаКДС и цельноклеточной АКДС. На основании результатов этого исследования Greenberg и коллеги пришли к выводу, что при использовании вакцин отличных от первоначальных, напряженность иммунитета не снижается [30, 31].

Относительно взаимозаменяемости разных наименований ацеллюлярных вакцин для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (АаКДС) имеется ряд исследований, отвечающих на вопросы использования вакцины другого производителя для завершения курса вакцинации [20, 23, 34, 35].

В связи с увеличением количества препаратов вакцин в литературе стали появляться данные о результатах иммунизации, которую начинали с одного препарата, а для завершения использовали другой [36]. Так

была проведена оценка иммуногенности вакцинации (в возрасте 2, 4, 6 месяцев), когда для полного курса у одного пациента применяли АаКДС под брендами Tripedia (в составе – коклюшный анатоксин, филаментозный гемагглютинин, анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный) и Infanrix (в составе – коклюшный анатоксин, пертактин, филаментозный гемагглютинин, анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный) и сделали вывод, что эти вакцины могут быть при необходимости заменены в ходе курса вакцинации [24].

Отечественные ученые пришли к выводу, что в связи с использованием разных наборов антигенов разными производителями ацеллюлярной коклюшной вакцины, рекомендуется проводить первичную вакцинацию из 3 прививок вакциной одного производителя, а ревакцинация допускается вакциной любого производителя [12].

Вакцина для профилактики вирусного гепатита В. Моновалентные вакцины для профилактики вирусного гепатита В могут быть взаимозаменяемы, при их использовании в соответствии с рекомендациями по графику введения и дозировкой, указанной производителем.

За рубежом для изучения взаимозаменяемости вакцин Engerix-B (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) и Recombivax HB (Merck & Co, West Point, PA) были проведены исследования среди детского населения. Новорожденным (возрастом менее недели) вводили Engerix-B, через месяц дети получали либо Engerix-B либо Recombivax HB, в 6 месяцев только Recombivax HB. Уровень серозащищенности в обеих группах был выше 96% [29, 33].

В другом исследовании испытуемые получали первую и вторую вакцинацию препаратом под торговой маркой Recombivax HB, а третью – Recombivax HB или Engerix-B. Статистической разницы в концентрации HBs-антител отмечено не было [18].

На основании вышеуказанных данных Консультативный комитет по проблемам вакцинации (ACIP), Американская педиатрическая академия (AAP) и Американская академия семейных врачей (AAFP) пришли к выводу, что моновалентные и комбинированные вакцины для профилактики вирусного гепатита В взаимозаменяемы и любая из них может быть использована для завершения курса вакцинации, независимо от того, с какого препарата начинали иммунизацию [15, 19].

В России имеются данные об опыте применения вакцин «Эувакс В» и «Комбиотех»

в условиях крупного стационара. Использовались различные схемы вакцинации. В результате было отмечено, что высокая иммуногенность показана и в случае комбинации двух разных вакцин и такая практика взаимозаменяемости вакцин против гепатита В допустима [4]. В инструкциях данные о взаимозаменяемости отсутствуют [2, 3].

Вакцина для профилактики вирусного гепатита А. Все моновалентные вакцины для профилактики вирусного гепатита А взаимозаменяемы.

В 1998–2001 годах в странах Евросоюза проводились исследования, показавшие, что вакцины против вирусного гепатита А, адсорбированные на алюминии в качестве адъюванта, могут быть взаимозаменяемы [22, 37, 17, 25, 26]. В ходе сравнительного исследования было выявлено, что живая вакцина против гепатита А более иммуногенна по сравнению с алюминий-адсорбированной [27]. Также в 2004 году проводилось открытое, несравнительное мультицентровое исследование, выводом которого стал тот факт, что живая вакцина может быть использована в качестве бустер-вакцинации тогда, когда в качестве первой дозы использовалась алюминий-адсорбированная вакцина [16, 28].

В России были проведены исследования по взаимозаменяемости различных вакцин против гепатита А. Согласно условиям исследования, вакцину «Аваксим» использовали в качестве бустера после первичной вакцинации вакциной «Хаврикс». Авторы заключают, что обе вакцины – и «Аваксим», и «Хаврикс» – можно применять в качестве бустера при вакцинации против гепатита А при использовании вакцины «Хаврикс» для первичной вакцинации [10].

Заключение

Анализ данных научной литературы и документов регуляторных органов ряда стран показал возможность замены препаратов вакцин при их использовании в соответствии с рекомендациями по графику введения и дозировкой, указанной производителем.

На основании анализа нормативно-правовой базы РФ можно сделать вывод, что в отношении возможной замены препарата, выпускаемого одним изготовителем, на препарат того же назначения, выпускаемый иным предприятием, в инструктивно-методических документах Минздрава России не определена необходимость проведения курса вакцинации препаратами, выпускаемыми одним и тем же изготовителем, для

всех вакцин, анатоксинов, иммуноглобулинов человека, препаратов гетерологических сывороток.

Таким образом, необходимо определить понятие «взаимозаменяемость» для вакцин как «заменяемость» и распространить его на:

– возможность продолжения курса прививок у конкретного лица препаратом другого производителя;

– возможность применения вакцин аналогичного назначения, выпускаемых разными производителями.

Это позволит обеспечить минимизацию ошибок и потенциальных рисков для здоровья населения, обусловленных неоднозначной трактовкой термина «взаимозаменяемость» в отношении иммунобиологических препаратов.

Список литературы

1. Бабаченко И.В. Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т.4, № 5. – С. 35–41.
2. Государственный реестр лекарственных средств / Инструкция по применению «Эувакс В», производитель Эл Джи Лайф Саенсис Лтд [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=3577&t (дата обращения 25.07.2015).
3. Государственный реестр лекарственных средств / Инструкция по применению Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой, производитель ЗАО НПБК«Комбиотех» [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=140808&t (дата обращения 25.07.2015).
4. Кузин С.Н. Вакцинопрофилактика гепатита В: успехи и проблемы // Вакцинация. – Май-июнь 2001. – № 3 (15).
5. Медуницин Н.В. Медицинские иммунологические препараты: справочник. – Т. 2. – М.: Гелла-Принт, 2010. – С. 169–198.
6. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» / Федер. Закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» // Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения – 11.08.2015).
7. Озерецковский Н.А., Затолочина К.Э., Снегирева И.И. Предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 2. – С. 25–29.
8. Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Затолочина К.Э., Казаков А.С. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 2. – С. 3–8.
9. Руководство по экспертизе лекарственных средств. – Т. IV. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 172 с.
10. Сабанин Ю.В., Кузин С.Н. Вакцинация для путешественников. – 2005. – № 2 (39).
11. Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Озерецковский Н.А., Романов Б.К. и др. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 4. – С. 27–31.
12. Таточенко В. К. Комбинированные вакцины // Бюллетень «Вакцинация» -2008. [Электронный ресурс] URL: <http://www.privivka.ru/ru/expert/bulletin/archive/?id=3&tid=14> (дата обращения 28.07.2015).

13. Федоров А.М., Тагоченко В.К. Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 87–91.
14. Чупринина Р.П., Алексеева И.А., Обухов Ю.И., Соловьев Е.А. Эффективность иммунопрофилактики коклюша комбинированными вакцинами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину // Биопрепараты. – 2014. – № 4. – С. 4–13.
15. Atkinson W., Wolfe C., eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine – Preventable Diseases.* / 7th ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention // US Department of Health and Human Services. – 2002.
16. Beck B., Hatz C., Loutan L., Steffen R. Immunogenicity of booster vaccination with a virosomal hepatitis A vaccine after primary immunization with an aluminium-adsorbed hepatitis A vaccine // *J Travel Med.* – 2004. – № 11(4). – P. 201–207.
17. Bryan J.P., Henry C.H., Hoffman A.G., South-Paul J.E., Smith J.A., Cruess D. et al. Randomised, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines // *Vaccine.* – 2000. – № 19(7/8). – P. 743–50.
18. Bush L.M., Moonsammy G.I., Bosciaj A. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another // *Vaccine.* – 1991. – № 9. – P. 807–809.
19. Centers for Disease Control and Prevention / Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP) // *MMWR.* – 1999. – № 48 (RR-5).
20. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP) // *MMWR* – 2002. – № 51. – RR-2.
21. Chow S.C., Liu J.P. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, 3rd edn. / Chapman Hall // CRC Press 2008 / Taylor & Francis Group, New York.
22. Connor B.A., Phair J., Sack D., McEniry D., Hornick R., Banerjee D., et al. Randomised, double-blind study in healthy adults to assess the boosting effect of Vaqta or Havrix after a single dose of Havrix // *Clin Infect Dis.* – 2001. – № 32(3). – P. 396–401.
23. Feldman S. Interchangeability of vaccines // *Pediatr Infect Dis J.* – 2001 – № 20. – P. 23–29.
24. Greenberg D.P., Pickering L.K., Senders S.D., et al. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy // *Pediatrics.* – 2002. – № 109. – P. 666–672.
25. Holzer B., Hatz C., Schmidt-Sissolak D., Gluck R., Althaus B., Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial // *Vaccine.* – 1997. – № 15(2). – P. 230–236.
26. Holzer B.R., Hatz C., Schmidt-Sissolak D., Gluck R., Althaus B., Egger M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine: a randomised controlled trial // *Vaccine.* – 1996. – № 14(10). – P. 982–986.
27. Just M., Berger R., Dreschsler H., Brantschen S., Gluck R. A single vaccination with an inactivated hepatitis A liposome vaccine induces rotective antibodies after only two weeks // *Vaccine.* – 1992. – № 10(11). – P. 737–739.
28. Loutan L., Bovier P., Althaus B., Gluck R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine // *Lancet.* – 1994. – № 343(8893). – P. 322–324.
29. Mahoney F.J., Kane M. Hepatitis B vaccine // In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines.* 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders. – 1999. – P. 158–182.
30. Pichichero M.E., Deloria M.A., Rennels M.B., et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15-to 20-month-old children // *Pediatrics.* – 1997. – № 100. – P. 772–788.
31. Pichichero M.E., Edwards K.M., Anderson E.L., et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four – to six-year-old children // *Pediatrics.* – 2000. – № 105. – P. 1–8.
32. Public Health Agency of Canada. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian Immunization Guide // Principles of Vaccine Interchangeability.* – 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-cig/> [дата обращения 14.07.15].
33. Seto D., West D.J., Gilliam R.R., et al. Antibody responses of healthy neonates to two mixed regimens of hepatitis B vaccine // *Pediatr Infect Dis J.* – 1999. – № 18. – P. 840–842.
34. Storsaeter J., Hallander H.O., Gustafsson L., Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis* // *Vaccine.* – 1998. – № 16. – P. 1907–1916.
35. Tarange J., Trollfors B., Bergfors E., et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid: Decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons // *Clin Infect Dis.* – 2001. – № 33. – P. 1004–1009.
36. Wirsing von Konig C.H., Herden P., Palitzsch D., Schneeweiss B., Bier N. Immunogenicity of acellular pertussis vaccines using two vaccines for primary immunization // *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – № 19. – P. 757–759.
37. Zuckerman J.N., Kirkpatrick C.T., Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL.U) against hepatitis A // *J Travel Med.* – 1998. – № 5(1). P. 18–22.