

Взаимозаменяемость вакцин: проблемы и перспективы

Н. А. Гаврилова^{1,*}, Ю. В. Олефир¹, В. А. Меркулов^{1,2}, В. П. Бондарев¹, Е. М. Рычихина¹, Ю. И. Обухов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Для большинства управляемых инфекций, профилируемых в рамках национального календаря профилактических прививок Российской Федерации, применяются вакцины различных производителей. Актуальной проблемой является установление возможности замены вакцины в случае плановой или экстренной вакцинации. Цель работы — обоснование проблемы взаимозаменяемости вакцин, ее особенностей и подходов к решению, анализ критериев, регламентирующих экспертную оценку взаимозаменяемости вакцин в России, и международного опыта по данному вопросу. Начиная с 2020 г. порядок определения взаимозаменяемости для биологических лекарственных препаратов, к которым относятся вакцины, утвержден согласно положениям Постановления Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». В обзоре представлен анализ применимости установленных законодательно критериев взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов, в том числе вакцин. Сформулированы основные проблемы, связанные с проведением экспертной оценки взаимозаменяемости вакцин в соответствии с установленными критериями. Сделан вывод о необходимости уточнения критериев взаимозаменяемости вакцин для оценки сопоставимости фармацевтических субстанций и оценки сопоставимой эффективности, безопасности и иммуногенности с учетом схем вакцинаций для разных возрастных групп, возможности оценки взаимозаменяемости по результатам пострегистрационных исследований, а также необходимости приведения в соответствие инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых вакцин.

Ключевые слова: вакцины; взаимозаменяемость; моновакцины; комбинированные вакцины; антиген; клинические исследования; иммуногенность; эффективность

Для цитирования: Гаврилова НА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП, Рычихина ЕМ, Обухов ЮИ. Взаимозаменяемость вакцин: проблемы и перспективы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(3):142–157. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157>

* **Контактное лицо:** Гаврилова Наталья Андреевна; gavrilova@expmed.ru

Vaccine interchangeability: problems and prospects

N. A. Gavrilova^{1,*}, Yu. V. Olefir¹, V. A. Merkulov^{1,2}, V. P. Bondarev¹, E. M. Rychikhina¹, Yu. I. Obukhov¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Vaccines by different manufacturers are available for most of the vaccine-preventable infections covered by the National Immunisation Schedule of the Russian Federation. Determination of the possibility of replacing a vaccine in the case of routine or emergency vaccination still remains a challenging issue. The aim of the study was to substantiate the problem of vaccine interchangeability, outline specific challenges and ways of solving them, analyse criteria underlying evaluation of vaccine interchangeability in Russia, and international experience in this area. The procedure for determining the interchangeability of biological products, including vaccines, was established in the Decree of the Government of the Russian Federation of 5 September 2020, No. 1360 “On the procedure for determination of interchangeability of medicinal products for human use”. The paper analyses the applicability of the official criteria for interchangeability of biological products, including vaccines. It outlines the main problems of performing evaluation of vaccine interchangeability in accordance with the established criteria. It is concluded that the vaccine interchangeability criteria need to be clarified in order to allow for assessment of comparability of active substances, and comparison of efficacy, safety, and immunogenicity of vaccines, taking into account vaccination schedules for different age groups. The possibility of evaluating interchangeability based on the results of post-authorisation studies also needs clarification. It is also necessary to align patient information leaflets for interchangeable vaccines.

Key words: vaccines; interchangeability; monovaccines; combination vaccines; antigen; clinical studies; immunogenicity; efficacy

For citation: Gavrilova NA, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP, Rychikhina EM, Obukhov YuI. Vaccine interchangeability: problems and prospects. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(3):142–157. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157>

* **Corresponding author:** Natalia A. Gavrilova; gavrilova@expmed.ru

Определение взаимозаменяемости вакцин имеет актуальное значение в рамках реализации национальных календарей профилактических прививок. Это связано с рядом объективных причин. Для большинства управляемых инфекций, профилактируемых в рамках национального календаря профилактических прививок Российской Федерации¹, применяются вакцины различных производителей. Круг вакцин для профилактики одних и тех же инфекций постоянно расширяется за счет создания новых комбинаций антигенов, разработки более эффективных адъювантов и новых лекарственных форм. При отсутствии вакцин определенного торгового наименования, в противопоказаниях для применения конкретной вакцины, иммунизации лиц с неизвестным прививочным анамнезом может возникнуть необходимость применения в течение одного или нескольких последовательных курсов иммунизации вакцин разных производителей. В связи с этим актуальной проблемой является установление возможности замены вакцины в случае проведения курса плановой или экстренной вакцинации.

Понятие «взаимозаменяемость» («interchangeability») впервые появилось в связи с массовым производством воспроизведенных и биоаналоговых лекарственных препаратов, призванных заменить в клинической практике дорогостоящие оригинальные препараты и повысить доступность лекарственной терапии². Стратегия взаимозаменяемости не является новой и отражена в национальных руководствах и научных публикациях по вакцинопрофилактике ряда стран³ [1, 2]. Согласно определению российского законодательства, взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат с доказанной терапевтической или биоэквивалентностью в отношении референтного препарата, имеющий эквивалентные ему состав действующих и вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения⁴. До 2020 г.

отсутствовал приемлемый подход к оценке взаимозаменяемости вакцин как особой группы лекарственных препаратов (ЛП); неприменимость к вакцинам понятия «терапевтической эквивалентности» затрудняла распространение на них термина «взаимозаменяемость» [1]. Начиная с 2020 г. порядок определения взаимозаменяемости для биологических ЛП, к которым относятся вакцины, определяется согласно положениям Правил определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»⁵. В документе определены критерии, которые используются при экспертной оценке взаимозаменяемости вакцин. Применение концепции взаимозаменяемости важно при назначении ЛП медицинскими работниками, а также при описании ЛП, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд⁶. К таким ЛП относятся в том числе и вакцины, применяемые для профилактики инфекций в соответствии с национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации⁷.

Нормативно-правовая база по оценке взаимозаменяемости ЛП⁸ в России устанавливает общие критерии оценки взаимозаменяемости ЛП, в том числе вакцин, определяет порядок установления взаимозаменяемости, но не содержит разъяснений о применимости установленных критериев взаимозаменяемости к вакцинам с учетом особенностей их состава и механизма действия.

Цель работы — обоснование проблемы взаимозаменяемости вакцин, ее особенностей и подходов к решению, анализ критериев, регламентирующих экспертную оценку взаимозаменяемости вакцин в России, и международного опыта по данному вопросу.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

² <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products>

³ Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-7-principles-vaccine-interchangeability.html>

Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, eds. Immunisation against infectious disease. TSO, The Stationery Office; 2006. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/223734/Green-Book-updated-170713.pdf
<https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/>

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵ Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 04.09.2020 № 1357 «Об утверждении Правил использования информации о взаимозаменяемых лекарственных препаратах для медицинского применения и дачи разъяснений по вопросам взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, а также о внесении изменения в особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

⁷ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

⁸ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

Постановление Правительства Российской Федерации от 01.10.2020 № 1583 «Об утверждении Правил обращения воспроизведенных лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) до окончания срока, установленного для проведения исследований их биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности либо внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению в рамках определения взаимозаменяемости».

Постановление Правительства Российской Федерации от 04.09.2020 № 1357 «Об утверждении Правил использования информации о взаимозаменяемых лекарственных препаратах для медицинского применения и дачи разъяснений по вопросам взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, а также о внесении изменения в особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

Концепция взаимозаменяемости вакцин в Российской Федерации и аспекты ее применения в рамках национального календаря профилактических прививок

В таблице 1 представлены вакцины для профилактики бактериальных и вирусных инфекций у детей первого года жизни, зарегистрированные в Российской Федерации. Для профилактики каждой из инфекций зарегистрировано не менее двух вакцин. Это и вакцины с одним торговым наименованием разных производителей (например, вакцины БЦЖ, БЦЖ-М, АКДС), и моновакцины разных производителей, полученные на основе одного вида или серологического варианта возбудителя заболевания (например, вакцины для профилактики гепатита В) или изготовленные на основе нескольких серологических вариантов возбудителя заболевания (например, вакцины для профилактики пневмококковой инфекции), и комбинированные вакцины с разными группировочными наименованиями, содержащие антигены для профилактики не менее четырех инфекционных заболеваний.

Возможность взаимозаменяемого применения вакцин, представленных в таблице 1, в настоящее время не определена.

Согласно Правилам определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения¹¹ для биологических ЛП, к которым относятся вакцины, взаимозаменяемость устанавливается на основании критериев (характеристик), приведенных в п. 5 документа, а именно: идентичность международных непатентованных или группировочных наименований; эквивалентность лекарственных форм; сопоставимость качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций; идентичность показаний и противопоказаний к применению; эквивалентность показателей фармакокинетики и (или) фармакодинамики; сопоставимость показателей безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам исследований терапевтической эквивалентности.

Рассмотрим данные критерии применительно к вакцинам, приведенным в таблице 1. К взаимозаменяемым могут быть отнесены только вакцины, имеющие одинаковое группировочное наименование. К таким вакцинам относятся моновакцины для профилактики туберкулеза, вирусного гепатита В, моновакцины для профилактики полиомиелита, краснухи, комбинированные вакцины для профилактики кори, краснухи, паротита, вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, а также дифтерии, столбняка, коклюша и вирусного гепатита В и вакцины для профилактики пневмококковых инфекций (табл. 1). Остальные вакцины, приведенные в таблице 1 (комбинированные вакцины с различным сочетанием

антигенов), имеют индивидуальные группировочные наименования и определению взаимозаменяемости не подлежат.

Другие критерии взаимозаменяемости для биологических ЛП на первый взгляд не вызывают вопросов.

В то же время формулировка критерия «сопоставимость качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций»¹² требует дополнительных пояснений. Согласно определению Федерального закона Российской Федерации № 61-ФЗ «фармацевтическая субстанция» представляет собой лекарственное средство в виде одного или нескольких действующих веществ, предназначенное для производства лекарственного препарата¹³. Таким образом, данный критерий регламентирует только сопоставимость действующих веществ взаимозаменяемых вакцин и не учитывает качественный и количественный состав вспомогательных веществ, в том числе адъювантов, стабилизаторов, консервантов. Кроме того, термин «сопоставимость», применяемый для биологических препаратов, предполагает не столько оценку качественного и количественного состава референтного препарата и его биоаналога, сколько проведение сравнительных физико-химических, биологических, фармакологических исследований, позволяющих сделать заключение о высокой степени сходства биологических препаратов и отсутствии клинически значимых различий между ними по показателям качества, эффективности, безопасности¹⁴. Таким образом, формулировка критерия «сопоставимости качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций»¹⁵ недостаточно ясна для оценки взаимозаменяемости вакцин и, возможно, сужает данный критерий до принятого для химических воспроизведенных ЛП критерия «эквивалентность качественного и количественного состава».

Обращают на себя внимание критерии оценки взаимозаменяемости вакцин, связанные с проведением клинических исследований (КИ) (п. 5д, 5е Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения)¹⁶. В связи с тем что исследования фармакокинетики для вакцин не проводятся, а фармакодинамические свойства вакцин невозможно оценить путем прямого сопоставления степени взаимодействия действующего вещества с терапевтической мишенью и длительности этого воздействия, особое значение приобретает критерий «оценки сопоставимости показателей безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам исследований терапевтической эквивалентности». Эффективность вакцин определяется в рамках КИ по их иммуногенности с использованием серологических параметров, коррелирующих с защитным иммунитетом к определенной инфекции, например уровней защитных титров специфических антител.

⁹ <http://grls.rosminzdrav.ru/>

¹⁰ Приказ от 21.03.2014 № 125н (ред. № 7 от 20.12.2020) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

¹¹ Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

¹² Там же.

¹³ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹⁴ Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMA; 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁵ Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

¹⁶ Там же.

Таблица 1. Вакцины, зарегистрированные в Российской Федерации⁹ и применяемые для профилактики инфекций у детей первого года жизни в рамках национального календаря профилактических прививок¹⁰
Table 1. Vaccines licensed in the Russian Federation⁹ and included in the National Immunisation Schedule for prevention of infections in infants¹⁰

Профилактируемая инфекция Vaccine-preventable infection	Группировочное наименование INN	Торговое наименование ^a Commercial name ^a		Комбинированные вакцины Combination vaccines
		Моновакцины Monovaccines	Моновакцины Monovaccines	
Туберкулез Tuberculosis	Вакцина для профилактики туберкулеза Vaccine for the prevention of tuberculosis	БЦЖ (АО «НПО «Микроген», Россия; ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России) BCG (JSC NPO Microgen, Russia; N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Russia)	БЦЖ-М (АО «НПО «Микроген», Россия; ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России) BCG-M (JSC NPO Microgen, Russia; N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Russia)	–
Дифтерия, столбняк, коклюш Diphtheria, tetanus, pertussis	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка Vaccine for the prevention of diphtheria, pertussis, and tetanus	–	–	АКДС-вакцина (АО «НПО «Микроген», Россия; АО «Биомед» им. И. И. Мечникова, Россия) DTP (JSC NPO Microgen, Russia; JSC Mechnikov Biomed, Russia)
	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша (бесклеточная) и столбняка Vaccine for the prevention of diphtheria, pertussis (acellular), and tetanus	–	–	Инфанрикс® Infanrix®
	Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка, адсорбированная Vaccine for the prevention of diphtheria (with reduced antigen content), pertussis (with reduced antigen content, acellular), and tetanus, adsorbed	–	–	Адасель Adacel®
	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка Vaccine for the prevention of viral hepatitis B, diphtheria, pertussis, and tetanus	–	–	АКДС-Геп В DTP-Нер В
Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая Vaccine for the prevention of pertussis, diphtheria, tetanus, and hepatitis B, adsorbed, liquid	–	–	–	Бубо®-Кок Bubo®-Kok
	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекции, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, polio (inactivated), and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	–	–	Инфанрикс® Гекса Infanrix® Hexa

Продолжение таблицы 1
 Table 1 (continued)

Профилактируемая инфекция Vaccine-preventable infection	Группировочное наименование INN	Торговое наименование ^a Commercial name ^a	
		Моновакцины Monovaccines	Комбинированные вакцины Combination vaccines
Дифтерия, столбняк, коклюш Diphtheria, tetanus, pertussis	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В и инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infection	–	аАКДС-ГепВ+Hib DTaP-НерВ+Hib
	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, pertussis, polio, tetanus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	–	Пентаксим® Pentaxim®
Вирусный гепатит В Hepatitis B	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В Vaccine for the prevention of hepatitis B	Регевак® В Regevac® B Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая Yeast-recombinant hepatitis B vaccine Энджерикс® В Engerix® B Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК) Recombinant hepatitis B vaccine (rDNA) Эувакс В Euvax B	–
	Вакцины для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, столбняка Vaccines for the prevention of viral hepatitis B, diphtheria, tetanus	–	Бубо®-М Bubo®-M
Вирусный гепатит В Hepatitis B	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В и инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infection	–	аАКДС-Геп В+Hib DTaP-Нер В+Hib
	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка Vaccine for the prevention of viral hepatitis B, diphtheria, pertussis, and tetanus	–	АКДС-Геп В DTP-Нер В
	Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая Vaccine for the prevention of pertussis, diphtheria, tetanus, and hepatitis B, adsorbed, liquid	–	Бубо®-Кок Bubo®-Kok

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Профилактируемая инфекция Vaccine-preventable infection	Группировочное наименование INN	Торговое наименование ^a Commercial name ^a	
		Моновакцины Monovaccines	Комбинированные вакцины Combination vaccines
Вирусный гепатит В Hepatitis B	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, polio (inactivated), and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	—	Инфанрикс® Гекса Infanrix® Hexa
Гемофильная инфекция типа b <i>Haemophilus influenzae</i> type b	Вакцины для профилактики гемофильной инфекции Vaccines for the prevention of <i>Haemophilus influenzae</i>	Вакцина гемофильная тип b конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine, conjugated	—
	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша, столбняка и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of viral hepatitis B, diphtheria, pertussis, tetanus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	—	аАКДС-Геп В+Hib DTaP-Hep B+Hib
Полиомиелит Polio	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, polio (inactivated), and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	—	Инфанрикс® Гекса Infanrix® Hexa
	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, pertussis, polio, tetanus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	—	Пентаксим® Pentaxim®
Полиомиелит Polio	Вакцины для профилактики полиомиелита Vaccines for the prevention of polio	Поллорикс® POLLORIX® ПОЛИМИЛЕКС® POLIMILEX® МоноВак полио тип 2 MonoVac polio type 2 БиВак полио BiVac polio ВiVac polio Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов Oral polio vaccine (type 1, 2, 3)	—
	Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), гепатита В, полиомиелита (инактивированная) и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, tetanus, pertussis (acellular), hepatitis B, polio (inactivated), and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	—	Инфанрикс® Гекса Infanrix® Hexa

Продолжение таблицы 1
 Table 1 (continued)

Профилактируемая инфекция Vaccine-preventable infection	Группировочное наименование INN	Торговое наименование ^a Commercial name ^a	
		Моновакцины Monovaccines	Комбинированные вакцины Combination vaccines
Поллиомиелит Polio	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша, полиомиелита, столбняка и инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i> типа b Vaccine for the prevention of diphtheria, pertussis, polio, tetanus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b infections	–	Пентаксим® Pentaxim®
Пневмококковая инфекция Pneumococcal infection	Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций Vaccine for the prevention of pneumococcal infections	Синфлорикс® Synflorix® Превенар® 13 Prevenar® 13	–
Корь Measles	Вакцины для профилактики кори Vaccines for the prevention of measles	Вакцина против кори живая аттенуированная Measles vaccine, live, attenuated Вакцина коревая культуральная живая (АО «НПО «Микроген», Россия; ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия) Measles vaccine, cell culture-derived, live (JSC NPO Microgen, Russia; FSRI SRC VB Vector)	–
	Вакцина для профилактики кори и паротита Vaccine for the prevention of measles and mumps	–	Вакцина паротитно-коревая культуральная живая Measles-mumps vaccine, live, cell culture-derived
	Вакцина для профилактики кори, краснухи, паротита Vaccine for the prevention of measles, rubella, mumps	–	Вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная Measles, mumps, and rubella virus vaccine, live, attenuated М-М-Р II® М-М-Р II® Приорикс® Priorix®
Паротит Mumps	Вакцина для профилактики кори, паротита, краснухи и ветряной оспы Vaccine for the prevention of measles, mumps, rubella, and varicella	–	Приорикс-Тетра® Priorix-Tetra®
	Вакцина для профилактики паротита Vaccine for the prevention of mumps	Вакцина паротитная культуральная живая Mumps vaccine, cell culture-derived, live	–
	Вакцина для профилактики кори и паротита Vaccine for the prevention of measles and mumps	–	Вакцина паротитно-коревая культуральная живая Mumps-measles vaccine, live, cell culture-derived

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Профилактируемая инфекция Vaccine-preventable infection	Группировочное наименование INN	Торговое наименование ^a Commercial name ^a	
		Моновакцины Monovaccines	Комбинированные вакцины Combination vaccines
Паротит Mumps	Вакцина для профилактики кори, краснухи, паротита Vaccine for the prevention of measles, rubella, mumps	—	Вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная Measles, mumps, and rubella virus vaccine, live, attenuated M-M-P II® M-M-R II® Приорикс® Priorix®
	Вакцина для профилактики кори, паротита, краснухи и ветряной оспы Vaccine for the prevention of measles, mumps, rubella, and varicella	—	Приорикс-Тетра® Priorix-Tetra®
Краснуха Rubella	Вакцина для профилактики краснухи Rubella vaccine	Вакцина против краснухи живая аттенуированная (Институт иммунологии Инк, Хорватия; АО «НПО «Микроген», Россия; Серум институты оф Индия Лтд., Индия) Rubella vaccine, live, attenuated (Institute of Immunology Inc., Croatia; JSC NPO Microgen, Russia; Serum Institute of India Pvt. Ltd., India)	—
	Вакцина для профилактики кори и паротита Vaccine for the prevention of measles and mumps	Вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная (АО «НПО «Микроген», Россия) Rubella vaccine, cell culture-derived, live, attenuated (JSC NPO Microgen, Russia)	Вакцина паротитно-коревая культуральная живая Mumps-measles vaccine, live, culture-derived
	Вакцина для профилактики кори, краснухи, паротита Vaccine for the prevention of measles, rubella, mumps	—	Вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная Measles, mumps, and rubella virus vaccine live attenuated M-M-P II® M-M-R II® Приорикс® Priorix®
	Вакцина для профилактики кори, паротита, краснухи и ветряной оспы Vaccine for the prevention of measles, mumps, rubella, and varicella	—	Приорикс-Тетра® Priorix-Tetra®

Примечание. Производители препаратов указаны только в том случае, если их несколько. «—» обозначает отсутствие зарегистрированных вакцин, соответствующих информации, указанной в заглавии строки или столбца таблицы.

^a Представлены сокращенные торговые наименования вакцин.

Note. The manufacturer is specified only if there are several manufacturers. — means that there are no licensed vaccines matching the information presented in the table row or column. INN - International Nonproprietary Names.

^a The table gives the vaccines' short trade names.

Однако приемлемые критерии для оценки сопоставимости показателей эффективности (иммуногенности) вакцин в Правилах определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (п. 5е) не определены¹⁷. Для других биологических препаратов, например для биоаналогов, результаты оцениваемых показателей эффективности в КИ должны укладываться в 80–125% диапазон значений показателей для референтного препарата. Для проведения сравнительных КИ не рекомендуется использовать дизайн «неменьшей» (non-inferiority) эффективности, поскольку при отсутствии верхней границы измеряемого показателя эффективности получение высоких значений для исследуемого препарата может потребовать дополнительного подтверждения их клинической незначимости и безопасности¹⁸.

В сравнительных КИ иммуногенности для вакцин применяются различные дизайны исследований¹⁹. Измеряемыми параметрами являются титры специфических антител. Часто для подтверждения иммуногенности вакцины используют показатель сероконверсии. Изменение титра специфических антител более чем в 4 раза по сравнению с их уровнем до иммунизации принимается в качестве доказательства эффективного ответа на вакцинацию.

При дополнении зарегистрированной вакцины новым антигеном проводят сравнительные КИ, в которых сопоставляют уровни иммунного ответа на новый и старый составы одной и той же вакцины и используют статистические модели оценки «неменьшей» (non-inferiority) эффективности для всех антигенов старого состава и «превосходящей» (superiority) эффективности для нового состава антигенов. Такие КИ проводились при разработке пневмококковых вакцин Prevnar 20²⁰ и V114²¹. В некоторых случаях для подтверждения иммуногенности нового антигена в составе уже зарегистрированной вакцины в качестве контроля используют соответствующую моновакцину. Например, при разработке нового состава вакцины Infanrix-IPV в качестве препаратов сравнения применяли зарегистрированные вакцины Infanrix® (GSK Biologicals) и IPOL® (Aventis Pasteur's)²².

Аналогичный подход к оценке иммуногенности был использован при разработке новой пневмококковой вакцины NBP606, полностью воспроизводящей антигенный состав вакцины Превенар® 13²³. Конечными точками в КИ по оценке эффективности вакцины NBP606 были доля участников, у которых концентрация специфических антител к каждому из 13 серотипов пневмококка достигала значений не менее 0,35 мкг/мл, а также соотношение средних геометрических титров специфических иммуноглобулинов и нейтрализующих антител — не менее 0,5 в сравнении с вакциной Превенар® 13. Во всех приведенных примерах сопоставление эффектив-

ности и безопасности вакцин проводили последовательно для всех возрастных групп, указанных в показаниях к применению, с учетом различных схем вакцинации и сроков ревакцинации.

Объем КИ, который является достаточным для заключения о сопоставимой безопасности, эффективности, иммуногенности и терапевтической эквивалентности вакцин в Правилах определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (п. 5е)²⁴ не определен.

Сравнение вакцин по уровню специфических иммуноглобулинов целесообразно только при наличии данных о защитных уровнях гуморального ответа [3]. Однако для некоторых инфекций (например, коклюш) до сих пор неизвестны серологические маркеры, позволяющие прогнозировать долгосрочную профилактическую эффективность вакцины по результатам оценки ее иммуногенности²⁵ [4].

При сопоставлении показателей иммуногенности важно оценить не только частоту достижения защитного уровня серологического ответа у вакцинированных, который не всегда коррелирует с профилактической эффективностью и не может гарантировать идентичность длительности и напряженности иммунного ответа [3, 5]. Необходимо оценить долю привитых, у которых выявлено достижение титров антител более высоких, чем защитный, на все или несколько антигенов, или, наоборот, не ответивших на введение вакцины, поскольку вариабельность иммунного ответа среди вакцинированных, которая зависит от свойств вакцины, индивидуальных особенностей иммунной системы, исходного титра антител у каждого привитого, может оказать существенное влияние на конечный результат и интерпретацию данных о сопоставимой иммуногенности сравниваемых вакцин [3, 5].

Следует также обратить внимание, что для зарегистрированных вакцин все необходимые КИ эффективности и безопасности уже завершены и информация о сравнительных исследованиях иммуногенности и безопасности с аналогичными вакцинами может отсутствовать, что осложнит процедуру оценки их взаимозаменяемости в соответствии с указанными критериями. В соответствии с утвержденными правилами обращения ЛП в рамках определения взаимозаменяемости, при отсутствии в регистрационном досье препарата результатов исследования, подтверждающих его «биоэквивалентность или терапевтическую эквивалентность в отношении референтного препарата, такие КИ должны быть проведены в срок, не превышающий 3 лет»²⁶. Возможность рассмотрения данных пост-регистрационных исследований, подтверждающих сопоставимость профилактической эффективности и безопасности вакцин при определении их взаимозаменяемости, в существующих нормативных документах не определена.

¹⁷ Там же.

¹⁸ Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMA; 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf

¹⁹ WHO expert committee on biological standardization, sixty-seventh report. WHO technical reports series No. 1004. WHO; 2017.

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=Prevnar+20&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

²¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=V114&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

²² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00263692?cond=Infanrix-IPV&draw=3&rank=15>

²³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=+NBP606&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

²⁴ Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

²⁵ WHO recommendations for routine immunization — summary tables. WHO; 2020. https://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/

²⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 01.10.2020 № 1583 «Об утверждении Правил обращения воспроизведенных лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) до окончания срока, установленного для проведения исследований их биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности либо внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению в рамках определения взаимозаменяемости».

Необходимое для экспертного заключения о взаимозаменяемости вакцин соответствие показаний и противопоказаний к применению, указанных в инструкции (п. 5г Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения)²⁷, может осложняться для вакцин с несколькими одинаково эффективными схемами иммунизации. Приведение в соответствие показаний и противопоказаний для взаимозаменяемых вакцин не может не затрагивать других фармацевтических разделов инструкции по медицинскому применению, таких как «Фармакологические свойства», «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», содержащих информацию, которая не должна различаться для взаимозаменяемых вакцин. Кроме того, следует учитывать, что в инструкциях по применению многих вакцин указывается на необходимость применения одной и той же вакцины в рамках одного курса вакцинации, что противоречит принципам взаимозаменяемости ЛП.

Таким образом, формулировки критериев взаимозаменяемости вакцин, указанные в Правилах определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения²⁸, нуждаются в уточнении или дополнении для определения объема исследований, требуемых для оценки сопоставимости фармацевтических субстанций вакцин и при оценке сопоставимой эффективности, безопасности и иммуногенности с учетом схем вакцинации для разных возрастных групп, а также при приведении в соответствие инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых вакцин.

Международный опыт в определении взаимозаменяемости вакцин

Концепция взаимозаменяемости вакцин, как правило, является частью руководств и нормативных документов по вакцинопрофилактике и имеет свои особенности в разных странах. Так, в руководстве по вакцинопрофилактике США, в котором взаимозаменяемость вакцин описана очень подробно²⁹, указывается, что лицензирование или регистрация вакцин разных производителей с одинаковыми показаниями к применению не обязательно означает их взаимозаменяемость, поскольку вакцины, обеспечивающие защиту от одних и тех же инфекций, изготовленные разными производителями, могут различаться по числу специфических антигенных компонентов, видам адьювантов и конъюгирующих агентов, что может приводить к различиям в иммунных ответах на вакцинацию. Поэтому взаимозаменяемость вакцин разных производителей должна быть подтверждена в ходе КИ сопоставимостью показателей защитного иммунитета в соответствии с известными данными о специфических серологических маркерах иммунного ответа на данную инфекцию. Для заболеваний с неиз-

вестными маркерами иммунного ответа необходимо получить данные о сравнительной профилактической эффективности вакцин, то есть влиянии вакцинации на заболеваемость. Такие исследования могут быть проведены как в предрегистрационный, так и в пострегистрационный периоды³⁰.

В руководстве указывается, что вне зависимости от статуса взаимозаменяемости следует применять одну и ту же вакцину для завершения полного курса вакцинации. Только в тех случаях, когда это невозможно в связи с отсутствием ранее введенной вакцины, или если сведения о наименовании введенной ранее вакцины отсутствуют, необходимо провести вакцинацию любой подходящей зарегистрированной вакциной в соответствии с рекомендованным графиком вакцинации и режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению.

В руководстве по вакцинопрофилактике США в качестве базового принципа взаимозаменяемости для вакцин принята взаимозаменяемость антигенов, при этом разграничены правила взаимозаменяемости для следующих групп вакцин³¹:

- моновакцин разных производителей;
- комбинированных вакцин, антигены которых произведены тем же производителем, который ранее зарегистрировал моновакцины с теми же антигенами;
- комбинированных вакцин, выпускаемых разными производителями.

Для первой группы — моновакцин, произведенных различными компаниями-производителями, — приоритетным фактором является степень изученности антигена и наличие сведений о серологических маркерах формирования длительного иммунитета и защитных титрах.

Для таких хорошо изученных антигенов, как капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b (Hib-антиген), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и некоторых других, по мнению Консультативного комитета по проблемам вакцинации США (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)³², собрано достаточно данных о формировании гуморального ответа, позволяющих оценить их взаимозаменяемость³³ [6–9]. Следует обратить внимание, что речь идет о конкретных зарегистрированных в США вакцинах, содержащих идентичные и хорошо изученные антигены (капсульный Hib-антиген; HBsAg серотипа adw и т. д.), с известными серологическими маркерами поствакцинального защитного иммунитета. Согласно выводам экспертов ACIP все зарегистрированные в США вакцины против гемофильной инфекции (ActHIB, PedvaxHIB, Hiberix), гепатита В (Recombivax HB, Engerix-B)³⁴, гепатита А (Havrix, VAQTA)³⁵, ротавирусной инфекции (Rotarix, RotaTeq)³⁶, менингококковой инфекции (Menveo, Menactra, MenQuadfi)³⁷ взаимозаменяемы, что подтверждают имеющиеся данные КИ.

²⁷ Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

²⁸ Там же.

²⁹ Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf

³⁰ Там же.

³¹ Там же.

³² <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>

³³ Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf

³⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414050?cond=NCT00414050&draw=2&rank=1>

³⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03654664?cond=NCT03654664&draw=2&rank=1>

³⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01266850?cond=RotaTeq+and+ROTARIX&draw=2&rank=1>

³⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842866?cond=NCT02842866&draw=2&rank=1>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752906?cond=NCT02752906&draw=2&rank=1>

В качестве примера можно привести вакцины для профилактики гемофильной инфекции, зарегистрированные в США, содержащие Hib-антиген в виде конъюгатов со столбнячным анатоксином (ActHIB, Hiberix, Pentacel) или поверхностным антигеном менингококка (PedvaxHIB). Схемы введения при первичной иммунизации у вакцин с разными конъюгатами различаются: ActHIB, Hiberix, Pentacel вводятся в четырех дозах в 2, 4, 6, 12–15 месяцев; PedvaxHIB вводят в трех дозах в 2, 4, 12–15 месяцев. Поскольку все перечисленные вакцины взаимозаменяемы, возможно их перекрестное применение в течение курса первичной вакцинации. Курс введения в этом случае должен состоять из четырех доз. Кроме того, любая моновалентная или комбинированная вакцина, содержащая Hib-антиген, является приемлемой для бустерной вакцинации, если при проведении первичного курса вакцинации применялась только одна вакцина³⁸. Порядок взаимозаменяемого применения отдельных вакцин дополнительно приводится в примечаниях к графику вакцинации для каждой возрастной группы³⁹.

Для группы комбинированных вакцин, антигены которых произведены тем же производителем, который ранее производил моновакцины с теми же антигенами⁴⁰, — все необходимые исследования иммуногенности и безопасности проводятся до регистрации комбинированной вакцины. Препаратами сравнения в этих исследованиях служат зарегистрированные моновакцины, являющиеся компонентами комбинированного препарата. Поэтому, согласно правилам взаимозаменяемости, принятым в США, все зарегистрированные комбинированные вакцины обычно могут применяться взаимозаменяемо с моновакцинами или другими комбинированными вакцинами с аналогичным составом антигенов при условии, что эти антигены произведены одним производителем. В качестве примера можно привести вакцины, содержащие дифтерийный, столбнячный, бесклеточный коклюшный (DTaP), полиомиелитный (IPV), гепатитный (HepB), гемофильный (Hib) антигены в различном сочетании (DTaP-IPV/Hib, DTaP-HepB-IPV)⁴¹. К таким вакцинам, находящимся в обращении в США, относятся вакцины Infanrix (DTaP), Kinrix (DTaP-IPV), Pediatrix (DTaP-HepB-IPV), компании Glaxo-SmithKline и вакцины Daptacel (DTaP), Pentacel (DTaP-IPV/Hib), Quadracel (DTaP-IPV), произведенные Sanofi Pasteur, Inc.

Для группы комбинированных вакцин, выпускаемых разными производителями, регуляторными органами США устанавливаются наиболее жесткие правила подтверждения взаимозаменяемости. Для вакцин этой группы необходимо подтверждение в ходе КИ сопоставимости показателей специфических серологических маркеров протективного иммунного ответа или проведение КИ сравнительной профилактической эффективности, рассчитанной по показателю заболеваемости в популяциях, привитых той или другой вакциной, в случае если серологические маркеры протективного ответа на вакцинацию неизвестны (например, коклюшная вакцина).

В одном из КИ [10] трем группам детей в возрасте 2, 4 и 6 месяцев вводили по 3 дозы вакцины для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша по одной из схем: 3 дозы вакцины Tripedia (Sanofi Pasteur, Inc.); 2 дозы вакцины Tripedia, а затем 1 дозу вакцины Infanrix (GlaxoSmithKline); 1 дозу вакцины Tripedia и затем 2 дозы вакцины Infanrix. Определение иммуногенности в отношении каждого из антигенов проводили через месяц после введения последней, третьей дозы. У детей всех групп выявлены значительные уровни антител к дифтерийному, столбнячному и коклюшным антигенам. Расчет соотношений средних геометрических титров антител показал, что у детей, получивших разные вакцины во время вакцинации, обнаружено достижение более высоких титров антител к дифтерийному антигену и филаментозному гемагглютинирующему коклюшу по сравнению с первой группой детей, иммунизированных только вакциной Tripedia. Однако выявленные различия не были статистически значимыми и составляли не более 10%. Согласно полученным результатам все три схемы показали сопоставимую иммуногенность [10]. Однако из-за отсутствия четкого серологического маркера протективного ответа на коклюшную инфекцию результаты данного исследования не позволяют прогнозировать результаты других смешанных схем с применением вакцин разных производителей. Таким образом, выводы о сопоставимости иммунного ответа к коклюшным антигенам разного происхождения невозможно экстраполировать на профилактическую эффективность разных вакцин в отношении коклюшной инфекции. В связи с этим в рамках вакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша рекомендуется применять одну и ту же вакцину⁴².

Концепция взаимозаменяемости вакцин, зарегистрированных в США, основана на принципах, связанных со степенью изученности антигенов, входящих в состав вакцины, наличием серологических маркеров защитного иммунитета и клинических данных, подтверждающих сопоставимую иммуногенность на предрегистрационном этапе и профилактическую эффективность взаимозаменяемых вакцин на пострегистрационном этапе.

Следует отметить, что общей рекомендацией по взаимозаменяемости вакцин в разных странах является соблюдение сроков иммунизации вне зависимости от статуса взаимозаменяемости или доступности вакцины определенного производителя⁴³. На практике при отсутствии информации о введенной ранее вакцине курс иммунизации или ревакцинации должен быть проведен любой доступной вакциной в соответствии с дозой и схемой, указанной в инструкции по ее применению.

Отсутствие информации о взаимозаменяемости не является препятствием к проведению пострегистрационных КИ по оценке эффективности и безопасности комбинированных вакцин с аналогичными показаниями к применению. Так, в опу-

³⁸ Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf

³⁹ Там же.

⁴⁰ Там же.

⁴¹ Там же.

⁴² Там же.

⁴³ Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-7-principles-vaccine-interchangeability.html>

<https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases>

Ramsay M, ed. Immunisation against infectious disease. London: Public Health England; 2018. <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>

бликованных в 2018 г. материалах представлены результаты экспертной оценки эффективности контроля заболеваемости дифтерией, столбняком, коклюшем, гепатитом В, полиомиелитом и гемофильной инфекцией в Италии после введения в обращение трех шестивалентных комбинированных вакцин: Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline), Hexyon (Sanofi Pasteur, Inc.) и Vaxelis (Sanofi & Merck&Co.) [11]. Шестивалентные комбинированные вакцины применяются в Италии и других европейских странах уже более 15 лет и являются наиболее часто используемыми вакцинами для иммунизации детей первого года жизни. Несмотря на полученные при регистрации данные о сопоставимой иммуногенности в соответствии с установленными для каждого антигена серологическими маркерами защитного иммунного ответа, различия в составе вакцин, технологии производства антигенов и в особенности в методах их очистки и детоксикации бактериальных токсинов, был проведен пострегистрационный анализ данных о напряженности иммунитета и уровне заболеваемости в сравнении с предыдущим периодом до применения шестивалентных комбинированных вакцин [11]. Были проведены соответствующие КИ, в том числе воспроизводящие схему вакцинации в каждой возрастной группе с совместным введением других вакцин национального календаря (вакцин для профилактики пневмококковой и ротавирусной инфекций). Несмотря на существенные различия в составе, три вакцины показали сопоставимый иммунный ответ. Более того, наличие защитных титров антител после вакцинации каждой из исследуемых вакцин было подтверждено на протяжении всего периода до проведения бустерной иммунизации в соответствии с графиком прививок, гарантируя защиту от риска передачи инфекции у подростков и взрослых. Представленные результаты пострегистрационного эпидемиологического надзора за распространением профилактируемых инфекций в Италии подтвердили эффективность применения трех разных шестивалентных вакцин в снижении заболеваемости коклюшем и гемофильной инфекцией [11]. Поскольку вакцинация детей до одного года является сложным процессом с очень плотным графиком иммунизации, информация об эффективности и безопасности применения комбинированных вакцин разных производителей чрезвычайно важна и необходима в тех случаях, когда ранее введенная вакцина неизвестна или недоступна.

Таким образом, в связи с появлением новых вакцин и обновлением данных о пострегистрационном применении вакцин с одинаковыми показаниями к применению концепция взаимозаменяемости может пересматриваться, что особенно важно в случае необходимости завершения графика вакцинации для детей с неизвестным анамнезом или в случае отсутствия необходимой вакцины [12, 13].

С точки зрения пострегистрационной оценки взаимозаменяемости вакцин разных производителей интересны выводы, приведенные в обзоре, посвященном взаимозаменяемости конъюгированных вакцин для профилактики пневмококковой инфекции (Превенар® 13 и Синфлорикс®) [14]. Обе вакцины содержат полисахариды *Streptococcus pneumoniae*, конъюгированные с рекомбинантным фрагментом дифтерийного токсина CRM197 (Превенар® 13) или с D-полисахаридом нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячным и дифтерийным анатоксинами (Синфлорикс®). Вакцины имеют отличия по серотипам *Streptococcus pneumoniae*, включенным

в состав. Схемы первичной и бустерной вакцинации у детей до одного года для обеих вакцин совпадают. До настоящего времени сравнительных исследований эффективности и безопасности Превенар® 13 и Синфлорикс® не проводилось. Согласно инструкциям по медицинскому применению обеих вакцин курс вакцинации должен быть начат и закончен одной и той же вакциной. Несмотря на это в ряде стран в национальные программы вакцинации включены обе вакцины, и часть детей завершает курс вакцинации не той вакциной, которой проводился первичный курс [14]. Проведен метаанализ двух рандомизированных и двух нерандомизированных КИ по оценке эффективности вакцинации детей первого года жизни, включавшей: первичный курс иммунизации вакциной Превенар® 13 с последующей бустерной дозой Синфлорикс® или Превенар® 13; первичный курс иммунизации вакциной Синфлорикс® или Превенар® 13 с ревакцинацией только вакциной Превенар® 13; первичный курс, состоящий из одной дозы вакцины Синфлорикс® и одной дозы Превенар® 13 в сравнении с полным курсом вакцинации и ревакцинации вакциной Синфлорикс®. Обобщение результатов четырех предрегистрационных и двух пострегистрационных КИ об иммуногенности, безопасности, реактогенности и профилактической эффективности вакцинации при смешанном применении вакцин Превенар® 13 и Синфлорикс® продемонстрировало достижение целевых значений средних геометрических титров специфических и нейтрализующих антител независимо от схемы вакцинации и сопоставимую профилактическую эффективность в предотвращении инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae* 13 серотипов. Авторы проведенного метаанализа подчеркивают, что для корректной оценки применимости схем перекрестного применения вакцин Превенар® 13 и Синфлорикс® необходимы дополнительные исследования, которые позволят статистически достоверно оценить влияние взаимозаменяемого применения двух вакцин на конечную эффективность вакцинации — общее число заболеваний, вызванных пневмококковой инфекцией.

Следует отметить, что возможным аргументом в пользу замены вакцин и, в частности, вакцин Превенар® 13 на Синфлорикс® может быть и такой фактор, как существенно более высокая стоимость вакцины Превенар® 13 при отсутствии убедительных доказательств, что она эффективнее предотвращает пневмококковые заболевания⁴⁴.

Таким образом, основываясь на представленных данных по комбинированным вакцинам для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и гемофильной инфекции, можно сделать вывод о том, что вклад результатов пострегистрационных исследований имеет важное значение для оценки взаимозаменяемости вакцин.

Проблемы в определении взаимозаменяемости для вакцин национального календаря профилактических прививок Российской Федерации

Определение взаимозаменяемости вакцин национального календаря профилактических прививок распространяется на вакцины, имеющие идентичные группировочные наименования⁴⁵.

К таким вакцинам из приведенных в таблице 1 относятся вакцины для профилактики туберкулеза БЦЖ и БЦЖ-М раз-

⁴⁴ Pneumococcal conjugate vaccines. <https://www.quebec.ca/en/health/advice-and-prevention/vaccination/pneumococcal-conjugate-vaccine>

⁴⁵ Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения (п. 5а) (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения»).

ных производителей. Эти вакцины полностью удовлетворяют критериям взаимозаменяемости по сопоставимости фармацевтических субстанций, показаниям и противопоказаниям к применению, эффективности и безопасности, поскольку производятся по единой технологии с использованием одного и того же штамма *Mycobacterium bovis* BCG-I (Russia) и отвечают одним и тем же требованиям к качеству [15]. В данном случае необходимость в проведении КИ для оценки сопоставимости явно отсутствует. В то же время, согласно критериям оценки взаимозаменяемости, предоставление материалов сопоставимости эффективности и безопасности в рамках КИ является обязательным⁴⁶. Кроме того, процедура оценки взаимозаменяемости предполагает наличие референтной вакцины, то есть вакцины, которая зарегистрирована впервые на основании собственных результатов доклинических и клинических исследований⁴⁷. Выбор референтной вакцины БЦЖ и БЦЖ-М в силу указанных выше причин не представляется возможным.

В национальном календаре профилактических прививок Российской Федерации (табл. 1) представлены пять вакцин, содержащих рекомбинантный поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), полученный согласно информации инструкций по медицинскому применению в различных штаммах-производителях, которые имеют идентичное группировочное наименование «вакцины для профилактики вирусного гепатита В». Согласно экспертным оценкам российских специалистов, моновакцины для профилактики гепатита В взаимозаменяемы, поскольку показывают идентичную напряженность иммунитета в пострегистрационных наблюдениях [1, 2]. В то же время для определения взаимозаменяемости моновакцин для профилактики гепатита В необходимо учитывать наличие структурных различий антигенов в сравниваемых вакцинах и сопоставимость качественного состава фармацевтических субстанций.

Опубликованы данные исследований [16–18], свидетельствующие о том, что при оценке взаимозаменяемости вакцин для профилактики гепатита В следует учитывать серотип HBsAg в составе вакцины. В формировании иммунного ответа на введение вакцины доминирующая роль принадлежит детерминанте а HBsAg, присутствующей во всех его серотипах [16]. Имеются данные [17], полученные *in vitro* и *in vivo*, о том, что антитела к иммунодоминантной детерминанте а HBsAg обеспечивают защиту и в отношении других субдоминантных детерминант (d/y и w/r).

В работе В. П. Чуланова с соавт. [17] приведены сведения о том, что различия в структуре антигенов вакцин против гепатита В могут иметь существенное значение для профилактической эффективности данных вакцин. Представлены данные о неравноценности иммунного ответа на разные серотипы/субтипы HBsAg как по кинетике выработки антител, так и по их специфичности. Однако некоторые аспекты вакцинации против гепатита В требуют дальнейшего изучения [17]. В частности, вопрос о роли влияния скорости формирования раннего иммунного ответа и перекрестного иммунного ответа для эффективности иммунопрофилактики. Актуальной является проблема установления вероятности заражения гепатитом В на фоне вакцинации антигеном гетерологического штамма, в особенности при посещении

географических регионов с преимущественной циркуляцией штаммов вируса гепатита В других серотипов. Известны данные о редких случаях заболеваний у вакцинированных субъектов, в частности, в 2008 г. у доноров крови выявлено девять случаев инфицирования гепатитом В [16]. При этом шесть из девяти доноров были иммунизированы вакцинами против гепатита В, содержащими адв серотип HBsAg (например, Engerix-B), и четыре из них имели уровни титра антител к HBsAg более 10 мМЕ/мл [16]. Выявленные случаи инфицирования были вызваны вирусами других серотипов, протекали бессимптомно, без терапевтического вмешательства, что указывает на то, что вакцинация гетерологическим антигеном все-таки предотвращала развитие клинического заболевания. Таким образом, применяемые в настоящее время вакцины против гепатита В достаточно эффективны в отношении всех известных генотипов вируса гепатита В. Однако выявленные случаи заражения гетерогенными штаммами заслуживают внимания, поскольку перекрестное инфицирование с бессимптомным протеканием заболевания у вакцинированных доноров может представлять опасность для людей с иммуносупрессией или хроническими заболеваниями печени, подверженных риску молниеносного развития вирусной инфекции [17].

Значимость фактора различий в серотипах антигенов для профилактики гепатита В обсуждается и в опубликованных результатах КИ по оценке эффективности вакцины Euvax B у пациентов с ВИЧ-инфекцией [18]. Исследование, проведенное в странах Латинской Америки, показало, что у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией выработка специфических антител на вакцинацию Euvax B наблюдалась в 80%.

Отсутствие иммунного ответа на вакцинацию у 20% ВИЧ-инфицированных пациентов после завершения полного курса вакцинации авторы связывают с двумя факторами: серотипом антигена в вакцине и генетическими особенностями населения Латинской Америки. По мнению авторов, преобладание среди циркулирующих в странах Латинской Америки штаммов вируса генотипов Н, А, D, отличающихся по серотипу от антигена, входящего в состав вакцины, позволяет предположить, что пациенты, не ответившие на вакцинацию выработкой антител, были ранее инфицированы штаммом другого серотипа [18].

Следует отметить, что информация о точном антигенном составе вакцин против вируса гепатита В с указанием серотипа HBsAg приведена в инструкциях по медицинскому применению только для трех вакцин из пяти. Это вакцины Регевак[®], производства АО «Биннофарм» (серотип ауw), Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая производства ЗАО НПК «Комбиотех» (серотип ау и/или ад), Энджерикс[®] В производства ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» (серотип адw).

Таким образом, при оценке взаимозаменяемости зарегистрированных в Российской Федерации моновакцин против вирусного гепатита В следует внимательно относиться к вопросам генетического полиморфизма штаммов вируса при оценке сопоставимости вакцин с разными серотипами HBsAg с учетом современных научных данных о вероятной клинической значимости таких различий. Информацию о серотипе HBsAg следует учитывать при выборе референтной вакцины. Кроме того, в рамках приведения в соответствие инструкций

⁴⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 01.10.2020 № 1583 «Об утверждении Правил обращения воспроизведенных лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) до окончания срока, установленного для проведения исследований их биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности либо внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению в рамках определения взаимозаменяемости».

⁴⁷ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

по применению взаимозаменяемого и референтного препаратов должен быть указан точный антигенный состав обеих вакцин.

Вакцины с группировочным наименованием «вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка» — АКДС производства АО «НПО «Микроген» (Россия) и АО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия) имеют эквивалентный состав хорошо изученных антигенов и многолетнюю практику применения. В связи с тем что, согласно критериям оценки взаимозаменяемости, предоставление материалов сопоставимой эффективности и безопасности в рамках КИ является обязательным⁴⁸, решением вопроса могло бы быть рассмотрение материалов пострегистрационного применения вакцин АКДС обоих производителей в виде отчетов о мониторинге эффективности и безопасности или иных документов регистрационного досье. Однако так же, как и для вакцин для профилактики туберкулеза, выбор референтной вакцины в данном случае не представляется возможным.

Вакцины Бубо[®]-Кок производства ЗАО НПК «Комбиотех» (Россия) и АКДС-Геп В, АО «НПО «Микроген» (Россия), имеют общее группировочное наименование и содержат антигены возбудителей дифтерии, коклюша, столбняка и вирусного гепатита В в эквивалентных концентрациях. В соответствии с определением Федерального закона Российской Федерации № 61-ФЗ⁴⁹ референтной вакциной в данной группе будет являться вакцина Бубо[®]-Кок. При оценке сопоставимости эффективности, безопасности и иммуногенности в рамках сравнительных КИ следует принимать во внимание, что для коклюшного антигена не установлены уровни иммунного ответа, обеспечивающие протективные свойства вакцины. Для вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент, от разных производителей сравнительные данные иммуногенности не являются достаточными для подтверждения взаимозаменяемости.

С группировочным наименованием «вакцина для профилактики полиомиелита» в России зарегистрированы две инактивированные полиомиелитные вакцины в виде суспензий для внутримышечного и подкожного введения, содержащие антигены вируса полиомиелита 1, 2, 3 типов (Полиорикс[®], ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия; ПОЛИМИЛЕКС[®], ООО «Нанолек», Россия), а также три оральных полиомиелитных вакцины, содержащих ослабленный живой вирус полиомиелита одного или нескольких типов: МоноВак полио тип 2 (Вакцина полиомиелитная пероральная, моновалентная, живая аттенуированная 2 типа); БиВак полио (Вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов) и Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», Россия (табл. 1). Оральные и инактивированные вакцины для профилактики полиомиелита имеют разный состав, лекарственную форму, противопоказания. Очевидно, в группе вакцин для профилактики полиомиелита будет несколько референтных вакцин и соответствующих им взаимозаменяемых вакцин, что в после-

дующем, возможно, осложнит назначение вакцин для профилактики полиомиелита в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 1357⁵⁰.

Для профилактики кори, краснухи, паротита зарегистрирован ряд моно- и комбинированных вакцин различных производителей. Следует отметить, что для некоторых комбинированных вакцин референтными являются ранее зарегистрированные моновакцины того же производителя (например, вакцины производства АО «НПО «Микроген», Россия и производства «Серум Инститьют оф Индия Лтд», Индия). Однако утвержденный в России порядок оценки взаимозаменяемости не позволяет устанавливать взаимозаменяемость вакцин с разными группировочными наименованиями, к которым относятся моновакцины и комбинированные вакцины.

Вакцины для профилактики пневмококковых инфекций представлены в России двумя вакцинами: Синфлорикс[®] (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия) и Превенар[®] 13 («Пфайзер Инк», США), которые имеют идентичное группировочное наименование, но по составу фармацевтических субстанций не могут быть взаимозаменяемыми.

Остальные вакцины, применяемые в рамках национального календаря профилактических прививок (табл. 1), имеют разные группировочные наименования и не соответствуют первому критерию взаимозаменяемости. Такие вакцины, по всей вероятности, будут в перспективе референтными для новых вакцин.

Таким образом, среди вакцин, применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, не все вакцины подлежат оценке взаимозаменяемости.

Заключение

Анализ применимости к вакцинам национального календаря профилактических прививок установленных законодательно критериев определения взаимозаменяемости выявил необходимость их уточнения.

Сложным для понимания и применения при оценке взаимозаменяемости вакцин является критерий «сопоставимость качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций», который ограничивает определение сопоставимости определением состава действующих веществ сравниваемых вакцин. В критериях оценки взаимозаменяемости вакцин не отражены требования к объему исследований иммуногенности, не учтена необходимость проведения сравнительных КИ в различных возрастных группах. Не установлена возможность применения в качестве доказательной базы сопоставимой эффективности для зарегистрированных вакцин результатов пострегистрационных исследований. Отсутствуют механизмы оценки взаимозаменяемости вакцин в тех случаях, когда референтными для комбинированных вакцин являются моновакцины того же производителя.

Оценка взаимозаменяемости зарегистрированных вакцин в соответствии с установленными критериями представляет

⁴⁸ Постановление Правительства Российской Федерации от 01.10.2020 № 1583 «Об утверждении Правил обращения воспроизведенных лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) до окончания срока, установленного для проведения исследований их биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности либо внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению в рамках определения взаимозаменяемости».

⁴⁹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 04.09.2020 № 1357 «Об утверждении Правил использования информации о взаимозаменяемых лекарственных препаратах для медицинского применения и дачи разъяснений по вопросам взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, а также о внесении изменения в особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

собой сложную и длительную процедуру с учетом времени, необходимого для проведения соответствующих сравнительных исследований.

Изучение международного опыта по стратегии взаимозаменяемого применения вакцин, вероятно, позволит систематизировать требования к объему исследований, необходимых для подтверждения взаимозаменяемости вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации.

Вклад авторов. Н. А. Гаврилова — дизайн статьи, анализ данных литературы, написание текста рукописи; Ю. В. Олефир — критическое обсуждение текста рукописи статьи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации; В. А. Меркулов — критическое обсуждение текста рукописи статьи, редактирование текста рукописи; В. П. Бондарев — интерпретация результатов аналитического исследования, критическое обсуждение содержания рукописи; Е. М. Рычихина — критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; Ю. И. Обухов — анализ материалов статьи, критическое обсуждение и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. Natalia A. Gavrilova—development of the study design, analysis of materials for the paper, writing of the text; Yuri V. Olefir—review of the text of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Vadim A. Merkulov—review and revision of the paper; Vladimir P. Bondarev—interpretation of the analytical study results, review of the paper; Ekaterina M. Rychikhina—review and revision of the paper; Yuri I. Obukhov—analysis of materials, review and revision of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Конфликт интересов. В. А. Меркулов является главным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». В. П. Бондарев является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Vadim A. Merkulov is the Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. Vladimir P. Bondarev is the Deputy Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература/References

1. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):3–8 [Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccine interchangeability. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):3–8 (In Russ.)]
2. Хотова ТЮ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Шалунова НВ, Романов БК. Взаимозаменяемость вакцин против вирусного гепатита В для иммунизации взрослых. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(2):85–90. [Khotova TYu, Snegireva II, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Ozertskovskiy NA, Shalu-

nova NV, Romanov BK. The interchangeability of vaccines against viral hepatitis B for immunization of adults. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation, Russian Medical Journal*. 2016;22(2):85–90 (In Russ.)]

3. Plotkin SA. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):401–9. <https://doi.org/10.1086/589862>
4. Алексеева ИА, Перельгина ОВ. Сравнительный анализ использования цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин для профилактики коклюшной инфекции. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(4):207–15. [Alekseeva IA, Perelygina OV. Comparative analysis of whole-cell and acellular pertussis vaccines efficacy in preventing pertussis. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(4):207–15 (In Russ.)]
5. Медуницын НВ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(4):195–207. [Medunitsyn NV, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Vaccination contribute to the development of personal and herd immunity. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;16(4):195–207 (In Russ.)]
6. Greenberg DP, Lieberman JM, Marcy SM, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, et al. Enhanced antibody responses in infants given different sequences of heterogeneous *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Pediatr*. 1995;126(2):206–11. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70546-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70546-5)
7. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes P, Belshe RB. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. *JAMA*. 1995;273(11):849–53. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520350031024>
8. Piazza M, Abrescia N, Picciotto L, Orlando R, Cerini R, Borgia G, et al. Demonstration of the interchangeability of 2 types of recombinant anti-hepatitis-B vaccine. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1993;69(4):273–80.
9. Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, et al. Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine*. 2000;19(7–8):743–50. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00301-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00301-7)
10. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD, Bissey JD, Howard RA, Blatter MM, et al. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(4):666–72. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.666>
11. Orsi A, Azzari C, Bozzola E, Chiamenti G, Chirico G, Esposito S, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg*. 2018;59(2):E107–19.
12. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(11):523–9. <https://doi.org/10.1097/00006454-200111001-00004>
13. Greenberg DP, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(2):93–9. <https://doi.org/10.1177/000992280304200201>
14. Guevara NJ, Borys D, DeAntonio R, Guzman-Holst A, Hoet B. Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(11):1011–22. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1688148>
15. Леви ДТ, Обухов ЮИ, Александрова НВ, Волкова РА, Эльберт ЕВ, Альварес Фигероа МВ и др. Оценка полноты и стабильности вакцины БЦЖ методом мультиплексной ПЦР. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(1):49–54. [Levi DT, Obuk-

- hov Yul, Aleksandrova NV, Volkova RA, Elbert EV, Alvarez Figeroa MV, et al. Identity and stability assessment of BCG vaccine by multiplex PCR. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(1):49–54 (In Russ.)]
16. Cassidy A, Mossman S, Olivieri A, De Ridder M, Leroux-Roels G. Hepatitis B vaccine effectiveness in the face of global HBV genotype diversity. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(12):1709–15. <https://doi.org/10.1586/erv.11.151>
17. Чуланов ВП, Семенов TA, Карандашова ИВ, Комарова СВ, Костюшев ДС, Суслов АП, Волчкова ЕВ. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):65–72. [Chulanov VP, Semenenko TA, Karandashova IV, Komarova SV, Kostyushev DS, Suslov AP, Volchkova EV. Modern view on the problem of choosing a vaccine against hepatitis B. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):65–72 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
18. Jose-Abredo A. Some considerations about HBV vaccination among HIV patients from Latin America and the Caribbean. *Ann Hepatol*. 2019;18(5):656–7. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.005>

Об авторах / Authors

Гаврилова Наталья Андреевна, канд. биол. наук. *Natalia A. Gavrilova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4624-9189>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci (Med.), Senior Research Associate. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Рычихина Екатерина Михайловна, канд. биол. наук. *Ekaterina M. Rychikhina*, Cand. Sci. (Biol.). **SPIN-код РИНЦ:** 5025-4368
Обухов Юрий Иванович. *Yuri I. Obukhov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

Поступила 03.09.2020

После доработки 28.05.2021

Принята к публикации 03.09.2021

Received 3 September 2020

Revised 28 May 2021

Accepted 3 September 2021

Актуальная информация

Новые рекомендации Всемирной организации здравоохранения по редактированию генома

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала два новых доклада¹, в которых содержатся рекомендации, призванные помочь сделать редактирование генома человека инструментом общественного здравоохранения.

Потенциальные преимущества метода редактирования генома включают более быструю и точную диагностику, а также целенаправленное лечение и профилактику генетических заболеваний. Опубликованные доклады содержат рекомендации по управлению и надзору за редактированием генома человека в девяти отдельных областях, включая реестры редактирования генома человека; международные исследования; незаконные, незарегистрированные, незитичные или небезопасные исследования; охрану прав интеллектуальной собственности.

В докладах определены конкретные инструменты, институты и сценарии, обеспечивающие регулирование и надзор за исследованиями, касающимися генома человека. Рекомендации направлены на достижение системных улучшений в целях обеспечения безопасного, эффективного и этичного использования возможностей редактирования генома человека.

¹ <https://www.who.int/ru/news/item/12-07-2021-who-issues-new-recommendations-on-human-genome-editing-for-the-advancement-of-public-health>