



І.А. Зупанець¹, М.Г. Старченко², В.Є. Добрава¹

РОЗРОБКА МОДЕЛІ ОРГАНІЗАЦІЇ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ

Ключові слова: клінічне випробування, оригінальний лікарський засіб, генеричний лікарський засіб, біоеквівалентність, здорові добровольці.

Ключевые слова: клиническое испытание, оригинальное лекарственное средство, генерическое лекарственное средство, биоэквивалентность, здоровые добровольцы.

Key words: clinical research, original medicinal product, generic medicinal product, bioequivalence, healthy volunteers.

Визначено основні складові процесу розробки та дослідження нових генеричних лікарських засобів, обґрунтовано та створено концептуальну модель розробки та досліджень генеричних лікарських засобів з урахуванням вимог GMP, GCP і GLP. Запропоновані методичні підходи можуть гарантувати отримання достовірного підтвердження еквівалентності та взаємозамінності генеричного й інноваційного лікарських засобів.

Определены основные составные процесса разработки и исследований новых генерических лекарственных средств, обоснована и создана концептуальная модель разработки и исследований генерических лекарственных средств с учетом требований GMP, GCP и GLP. Предложенные методические подходы могут гарантировать получение достоверного подтверждения эквивалентности и взаимозаменяемости генерического и инновационного лекарственных средств.

The authors identified main process component of development and researches of new generic MP, justified and created a conceptual model of development and researches of generic MP according to requirements GMP, GCP and GLP. Offered methodical approaches can guarantee the receipt of reliable confirmation of equivalence and interchangeability generic MP and innovative MP.

Національна лікарська політика в будь-якій країні світу має гарантувати забезпечення населення безпечними, ефективними, якісними та доступними лікарськими засобами (ЛЗ).

Час від синтезу нової фармацевтичної субстанції до появи на ринку оригінального ЛЗ становить у середньому 15 років. Рівень доказової ефективності інноваційного ЛЗ, як правило, дуже високий: відповідні дослідження проводяться з урахуванням вимог належної клінічної (Good Clinical Practice, GCP) та належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice, GLP) і ґрунтуються винятково на принципах доказової медицини [1,4,6,7]. Однак, оригінальні ЛЗ мають високу собівартість і цінову недоступність для широкого кола споживачів, особливо для соціально незахищених верств населення.

Прагнення зберегти високий рівень медичної допомоги населенню, не підвищуючи при цьому бюджетних витрат, запланованих державою для придбання ЛЗ, зумовлює зацікавленість у створенні генеричних ЛЗ.

Перевага застосування генериків полягає в їх порівняно невисокій ціні. Вартість розробки, створення та реєстрації генеричного (за суттю, аналогічного) препарату, як правило, в десятки разів менша, порівняно з такою для оригінального лікарського засобу. Економічно генеричні препарати доступніші для широких верств населення, порівняно з оригінальними препаратами, що зумовлено їх нижчою собівартістю. Саме тому державні органи охорони здоров'я заохочують вихід на фармацевтичний ринок ліків генеричних препаратів. Частина цих фармацевтичних продуктів

на національному фармацевтичному ринку підвищується практично у всіх країнах і становить 50% і більше. Наприклад, на фармацевтичних ринках країн «великої сімки» вони посідають: у США – 12%, Японії – 30%, Німеччині – 35%, Франції – 50%, Англії – 55%, Італії – 60%, Канаді – 64% [9]. Нині більшість препаратів на фармацевтичному ринку України є генеричними ЛЗ (більше 70%) [2].

При розробці та впровадженні нового генеричного ЛЗ вивчають його еквівалентність оригінальному лікарському засобу, якщо можливо, для цього проводять вивчення біоеквівалентності [2,4,6,7]. Ефективність і профіль безпеки генеричних препаратів має бути на рівні оригінальних.

Ефективність, безпечність і показання для застосування лікарських засобів у медичній практиці за рівнем достовірності (доказовості) базуються на основі методів доказової медицини і доказової фармації. У зв'язку з впровадженням у практичну охорону здоров'я принципів доказової медицини та фармації, значно зросло значення клінічних випробувань генеричних ЛЗ.

Сьогодні в Україні основним нормативним документом, що визначає обсяг і види конкретних досліджень генеричного ЛЗ, залежно від особливостей лікарської форми та діючих речовин, є настанова «Лікарські засоби. Дослідження biodоступності та біоеквівалентності» [7]. Важливо відзначити, що ця настанова, а також міжнародне керівництво «Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence» [10] є єдиним методичним підґрунтям для організації досліджень з biodоступності й біоеквівалентності та представлення інформації в реєстраційному до-



сьє. Публікації та наукові праці, присвячені дослідженню біоеквівалентності (БЕ), підкреслюють специфічність цих досліджень, особливості методик, що при цьому використовуються, та необхідність чіткої організації роботи [3,5,8,9]. Однак, проведені дослідження виявили, що всі сучасні нормативні документи та настанови з проведення дослідження біоеквівалентності формують лише загальне уявлення про науково-методологічні засади цього процесу, але існує нагальна потреба у розробці та створенні методики планування, організації та загальних принципів оцінки таких досліджень.

МЕТА РОБОТИ

Визначити основні складові процесу розробки та дослідження нових генеричних ЛЗ, а також обґрунтувати та розробити концептуальну модель організації клінічних випробувань генеричних ЛЗ за участю здорових добровольців.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено структурне моделювання складових процесу клінічного дослідження біоеквівалентності генеричного ЛЗ за допомогою методів спостереження, формалізації задач, декомпозиції та системного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння терапевтичних властивостей двох ЛЗ, що містять ту ж саму діючу речовину, є необхідним засобом оцінки можливості альтернативного застосування інноваційного препарату та генеричного ЛЗ.

Генеричний ЛЗ розглядають як взаємозамінний оригінальному за умов його виробництва, згідно з вимогами Належної виробничої практики (GMP), й наявності доказових даних з еквівалентності – проведених клінічних досліджень, згідно з вимогами Належної клінічної практики (GCP).

Доказово підтверджують взаємозамінність і безпеку генеричного лікарського засобу клінічні дослідження біоеквівалентності. Клінічні випробування з оцінки біоеквівалентності проводяться за участю здорових добровольців, тому мають специфіку і методологію планування, організації та проведення. Враховуючи це, автори розробили концептуальну модель створення та дослідження генеричних ЛЗ, наведену на *рис. 1*. Відповідно до цієї моделі, розробка та дослідження генеричних ЛЗ має відбуватись за етапами.

Досліджувані генеричні ЛЗ мають бути виготовлені відповідно до принципів і детальних правил Належної виробничої практики (GMP). Дотримання вимог GMP гарантує суб'єктам випробувань – здоровим добровольцям – відсутність ризику та якість препарату належного виробництва.

Для доведення еквівалентності генеричного ЛЗ можливе проведення досліджень біоеквівалентності або порівняльні дослідження терапевтичної ефективності (стосовно лікарських форм, для яких неможливе проведення досліджень біоеквівалентності, або у інших випадках, що регламентуються нормативно-регуляторними вимогами). Для лікарських засобів для орального застосування з негайним вивільненням може застосовуватись тестування *in vitro* за процедурою біо-вейвер, відповідно до біофармацевтичної класифікації.

Для серій генеричного та оригінального препаратів, що

використовуватимуть при дослідженні біоеквівалентності, необхідне проведення дослідження фармацевтичної еквівалентності – порівняльне вивчення кінетик вивільнення діючої речовини та визначення подібності профілів розчинення.

Дослідження біоеквівалентності є порівняльним вивченням біодоступності для встановлення еквівалентності генеричного та оригінального препаратів. Важливу функцію в отриманні якісних достовірних даних дослідження біоеквівалентності відіграє планування клінічного, біоаналітичного та статистичного етапів клінічного випробування. Найчастіше дослідження біоеквівалентності проводяться за дизайном перехресного випробування з 2 періодами та 2 послідовностями, але можливі інші обґрунтовані дизайни (наприклад, паралельне дослідження для речовин з дуже тривалим періодом напіввиведення та повторні дослідження для речовин з дуже варіабельним розподілом).

Залучення здорових добровольців зумовлює певні критерії включення, методи обстеження (наприклад, дихальний тест на алкоголь, аналізи крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С), стандартизацію умов перебування та харчування. Залежно від фармакологічних властивостей і профілю безпеки досліджуваних лікарських засобів, може знадобитись проведення спеціальних медичних обстежень під час та/або після проведення клінічного дослідження.

Вивчення біоеквівалентності має проводитись у спеціалізованих клініках для такого виду клінічного дослідження, в яких забезпечуються всі регуляторні та організаційні вимоги. Персонал повинен бути досвідченим, мають бути виконані умови стандартизації дослідження.

Стандартизація дослідження біоеквівалентності на клінічному етапі забезпечує мінімальну варіабельність усіх пов'язаних з випробуванням факторів, крім тих, що зумовлені досліджуваними препаратами. Наприклад, мають бути стандартизовані склад їжі (дієта) та час прийому; об'єм вживаної рідини при прийомі препаратів і в дні госпіталізації (оскільки є суттєвий вплив на розчинення та проходження у шлунково-кишковому тракті); фізична активність та положення тіла (біодоступність діючої речовини може залежати від часу проходження через шлунково-кишковий тракт і від регіонального кровотоку) тощо.

Біоаналітичну частину випробувань біоеквівалентності проводять у відповідності до вимог Належної лабораторної практики (GLP); біоаналітичні методи для визначення діючої речовини та/або продуктів його біотрансформації в плазмі, сироватці, крові або сечі мають бути валідовані.

Важливою складовою планування та організації клінічних випробувань з біоеквівалентності ЛЗ є контроль дотримання вимог GLP і GCP, що може здійснюватись шляхом моніторингу, аудиту або клінічного аудиту.

Підтвердження еквівалентності генеричного лікарського засобу оригінальному має фармацевтичне, клінічне й економічне значення, що, в свою чергу, має істотне значення для суспільства (*рис. 2*).

Доведений високий ступінь біоеквівалентності практично гарантує терапевтичну еквівалентність оригінального та генеричного ЛЗ. Визначення біоеквівалентності також дозво-

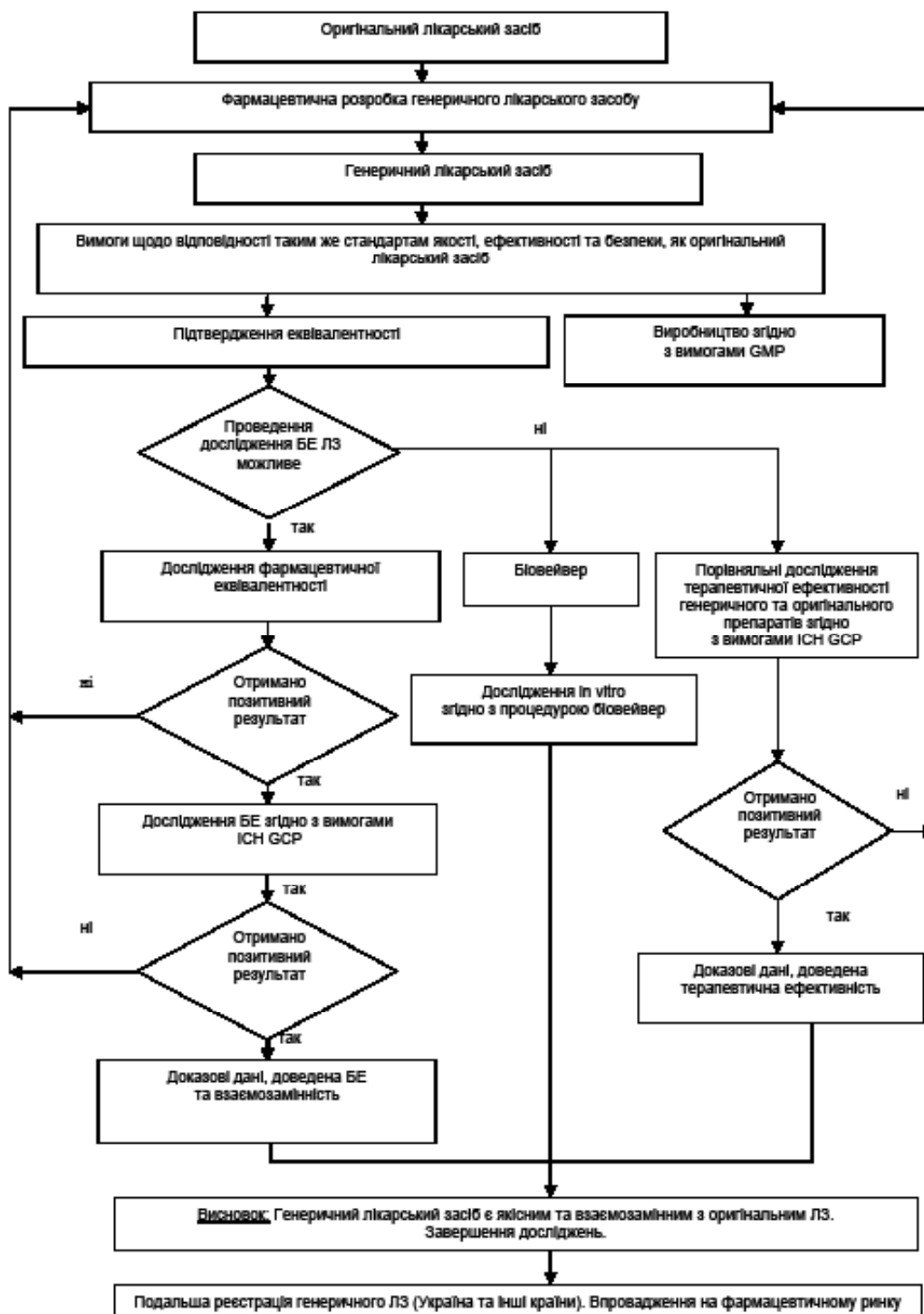


Рис. 1. Концептуальна модель розробки та досліджень генеричних лікарських засобів.

ляє підтвердити їх фармакокінетичні властивості, точніше встановити рівень їх безпеки й підтвердити ефективність. Генерики з підтвердженою біоеквівалентністю – надійна й економічно вигідна альтернатива оригінальним лікарським засобам, суттєве розширення можливості отримання пацієнтом необхідного лікування.

Отже, достовірні результати клінічних досліджень з оцінки біоеквівалентності – основа використання ефективних,

безпечних та економічно вигідних генеричних лікарських засобів. Доказовість отриманих даних залежить від організаційних складових проведення цих досліджень. Доведені результати біоеквівалентності дозволяють обґрунтовано використовувати взаємозамінні лікарські засоби; існують фармакоекономічні переваги (вартість генерика нижча), отримується фінансово-економічна вигода при рівній ефективності й безпеці лікування; підвищується якість фарма-

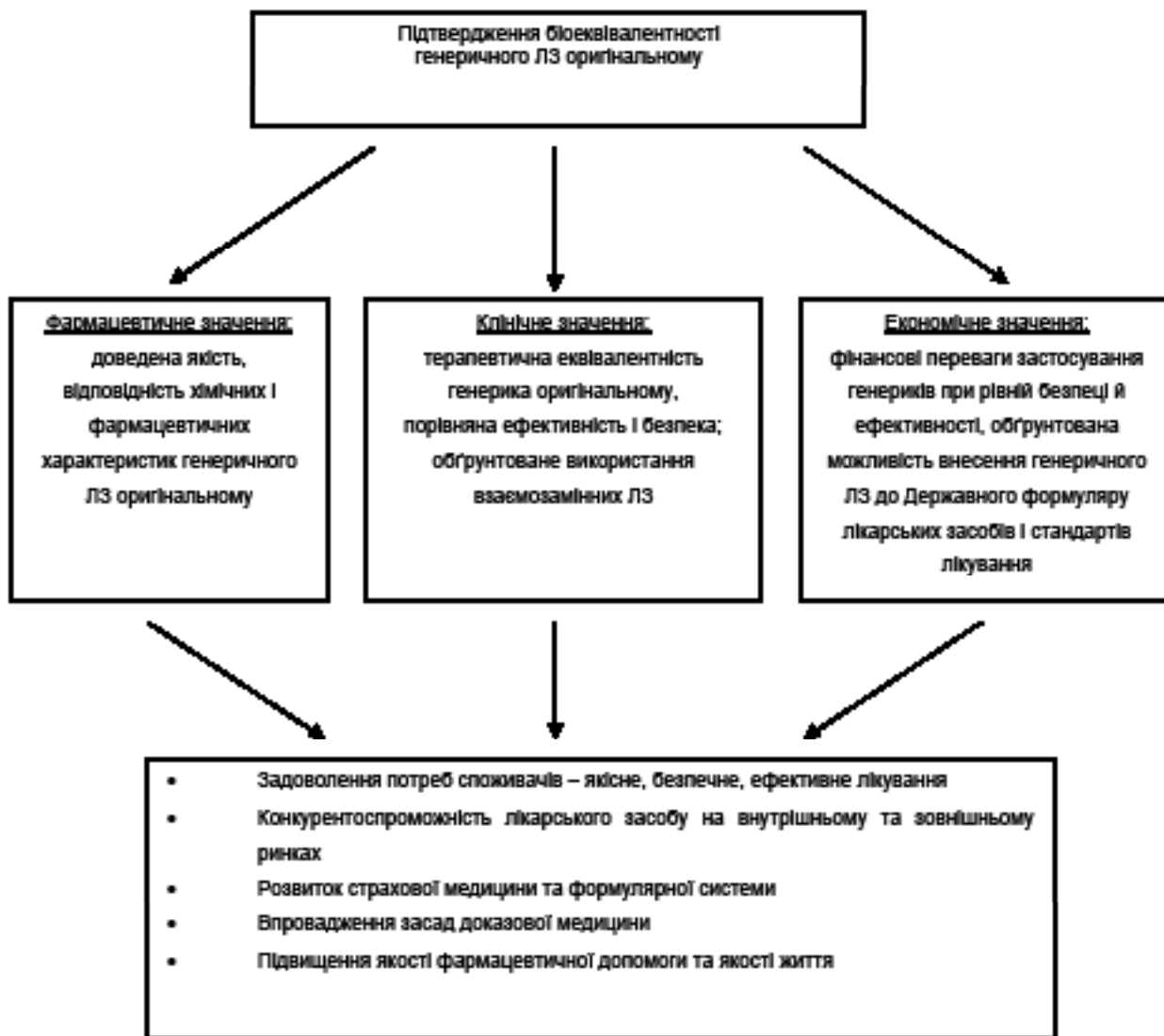


Рис. 2. Визначення ролі досліджень з біоеквівалентності у системі доказової медицини та фармації.

цевтичної допомоги населенню та якість життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Виробництво генеричних ЛЗ знижує залежність українського фармацевтичного ринку від імпортних ліків і дозволяє забезпечити широкі верстви населення доступними та якісними препаратами.

2. Аналіз існуючих нормативних документів, рекомендацій і сучасних публікацій показав, що на сьогодні в Україні актуальним залишається питання методичного забезпечення процесу планування, організації та оцінювання клінічних досліджень біоеквівалентності генеричних ЛЗ.

3. Обґрунтовано та створено концептуальну модель розробки та досліджень генеричних лікарських засобів з урахуванням вимог GMP, GCP і GLP.

4. Запропоновані методичні підходи до проведення дослідження біоеквівалентності з належним плануванням, урахуванням організаційних особливостей і дотриманням вимог доказової медицини можуть гарантувати отримання

достовірного підтвердження еквівалентності та взаємозамінності генеричного та інноваційного ЛЗ.

5. У подальших дослідженнях доцільним є створення методичних засад планування й організації клінічних випробувань за участю здорових добровольців; обґрунтування та розробка критеріїв оцінки медичних закладів щодо можливості проведення на їх базі клінічних досліджень за участю здорових добровольців; обґрунтування та створення системи компенсації за незручності здоровим добровольцям.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гармонизированное трехстороннее руководство ИСН. Руководство по надлежащей клинической практике / [Под ред. Спасокукоцкого А.Л., Ефимцевой Т.К.] // Укр. мед. часопис. – 2002. – №1 (27) – С. 31–41.
2. Зупанец І.А. Актуальные вопросы организации и проведения фармакокинетических исследований в Украине / Зупанец І.А., Подпруджников Ю.В. // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: Мат. работы Третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 4–5 ноября 2010. – К.: МОРИОН, 2010. – 88 с.



3. *Зупанець І.А.* Роль і місце досліджень з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів у доказовій медицині та фармації / *Зупанець І.А., Безугла Н.П., Старченко М.Г., Добрава В.Є.* // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: Мат. работы Третьей науч.-практ. конф. с междунар. участием, К., 4–5 ноября 2010. – К.: МОРИОН, 2010. – 88 с.
4. Клинические испытания лекарств / [Под ред. *В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко и др.*] – 2-е изд., перераб. и дополн. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
5. *Ковтун Л.И.* Требования к проведению клинических испытаний биоэквивалентности генерических препаратов / *Ковтун Л.И., Коваленко В.Н., Ефимцева Т.К., Мальцев В.И., Викторов А.П., Распутняк С.С.* // Провизор. – 2002. – №3. – С. 19–21.
6. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – К.: ТОВ «Моріон», 2009. – 38 с.
7. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Настанова 42-7.1:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – К.: ТОВ «Моріон», 2005. – 27 с.
8. *Мальцев В.И.* Методология проведения клинических исследований / *Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю.* // Укр. мед. часопис. – 2001. – №5 (25) – С. 49–58.
9. *Рейнхарт Д.В.* Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России // Фармация. – 2010. – №3 – С. 5–8.
10. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001. – Режим доступу - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf

Відомості про авторів:

Зупанець І.А., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Старченко М.Г., керівник групи доклінічного та клінічного вивчення відділу фармакологічного нагляду та клінічного забезпечення ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Добрава В.Є., к. техн. н., доцент, учений секретар наукового відділу НФаУ.

Адреса для листування:

Зупанець Ігор Альбертович. 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Тел.: (057) 706 30 59, 706 30 72, 706 30 76.

E-mail: clinpharm@ukrfa.kharkov.ua