

**Подходы к доказательству биоэквивалентности
генерических лекарственных средств в Украине**

Биоэквивалентность – один из видов клинических исследований

Ковтун Людмила Ивановна

**Директор департамента экспертизы материалов доклинических и
клинических исследований лекарственных средств ГЭЦ МЗ Украины**

Биоэквивалентность

- два лекарственных средства биоэквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны или фармацевтически альтернативны и если их биодоступности после введения в одной и той же молярной дозе подобны в такой степени, что эффективность и безопасность их будут по сути одинаковыми

*Приказ МЗ Украины от 23.09.2009 №690
Настанова «Дослідження біоеквівалентності»,
(приказ МЗ Украины от 13.06.2014 г. № 396)*

Существует ли риск при доказательстве биоэквивалентности двух ЛС ?

**ДВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТА СЧИТАЮТСЯ
БИОЭКВИВАЛЕНТНЫМИ, ЕСЛИ ОНИ ОБЕСПЕЧИВАЮТ
ОДИНАКОВУЮ БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Показатели:

C_{max} - максимум концентрации вещества в крови

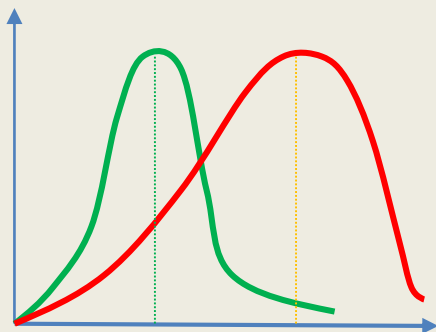
T_{max} - время достижения максимальной концентрации

AUC 0-t - площадь под кривой «концентрация - время»
(от момента введения до момента времени *t*, где *t* -
время отбора последнего образца с достоверно
определенной концентрацией ДВ)

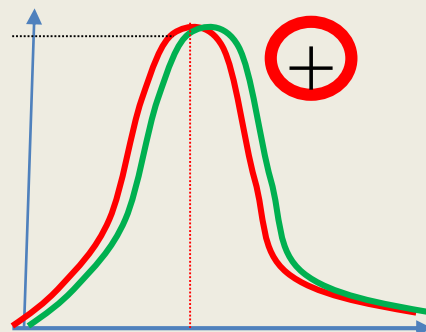
Оригинальный
препарат

Генерик

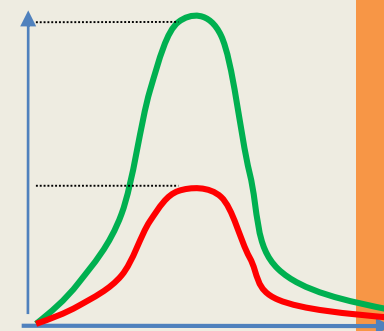
Референтный препарат не оригинальный
– риск не доказать биоэквивалентность



Медленное развитие
эффекта или быстрый спад



Одинаковая скорость и
Степень всасывания →
один эффект



Отсутствие эффекта или
побочные эффекты

Особенности исследований биоэквивалентности:

- ✚ Нетерапевтические исследования
- ✚ Субъекты исследования - здоровые добровольцы
- ✚ Объект исследования - генерические препараты



➤ Пациент (*здоровый доброволец*) – лицо, которое может быть вовлечено как испытуемый в клиническое исследование лекарственного средства.

«...кроме случаев, когда исследуемое лекарственное средство неприемлемо для введения здоровым добровольцам по причине безопасности, что делает исследование неэтичным.»

- Содержит такой же активный ингредиент, как и оригинальный препарат
- Имеет ту же биодоступность
- Выпускается в той же лекарственной форме
- Сохранены качество, эффективность и безопасность
- Производство в условиях GMP
- Имеет те же показания к применению и меры предосторожности
- Стоимость ниже, чем оригинального препарата

Существуют ли риски ?

Исследование биоэквивалентности

Анализ данных

Здоровые добровольцы

отбор

Критерии включения

Стандартизация исследования

пробы

Отбор проб, хранение

Анализ активного вещества (метаболита) в биоматериале

ВЭЖХ, ГЖХ, иммуноферментный анализ и др.

Точность, воспроизводимость, чувствительность

Валидация метода

не обосновано

Расчет ФК параметров (AUC , C_{max} , t_{max} , C_{max}/AUC и др.)

Статистический анализ

не обосновано

Критерии приемлемости биоэквивалентности

не обоснован

Оценка биоэквивалентности

Критерии включения испытуемых

Здоровые добровольцы (возраст от 18 до 55 лет)

Масса тела не > 20% для данного пола, возраста, роста (расчетная величина)

Не привлекаются:

- ✓ несовершеннолетние
- ✓ беременные женщины и женщины в период кормления грудью
- ✓ лица, которые проходят срочную военную службу
- ✓ лица, которые находятся под следствием и в местах лишения свободы

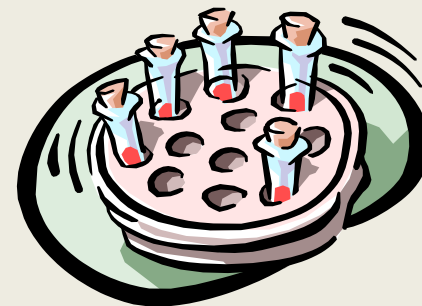
Общеклиническое обследование (осмотр специалистов, клинические анализы крови, мочи, ВИЧ-инфекцию, вирусный гепатит, сифилис)

Стандартизация исследования

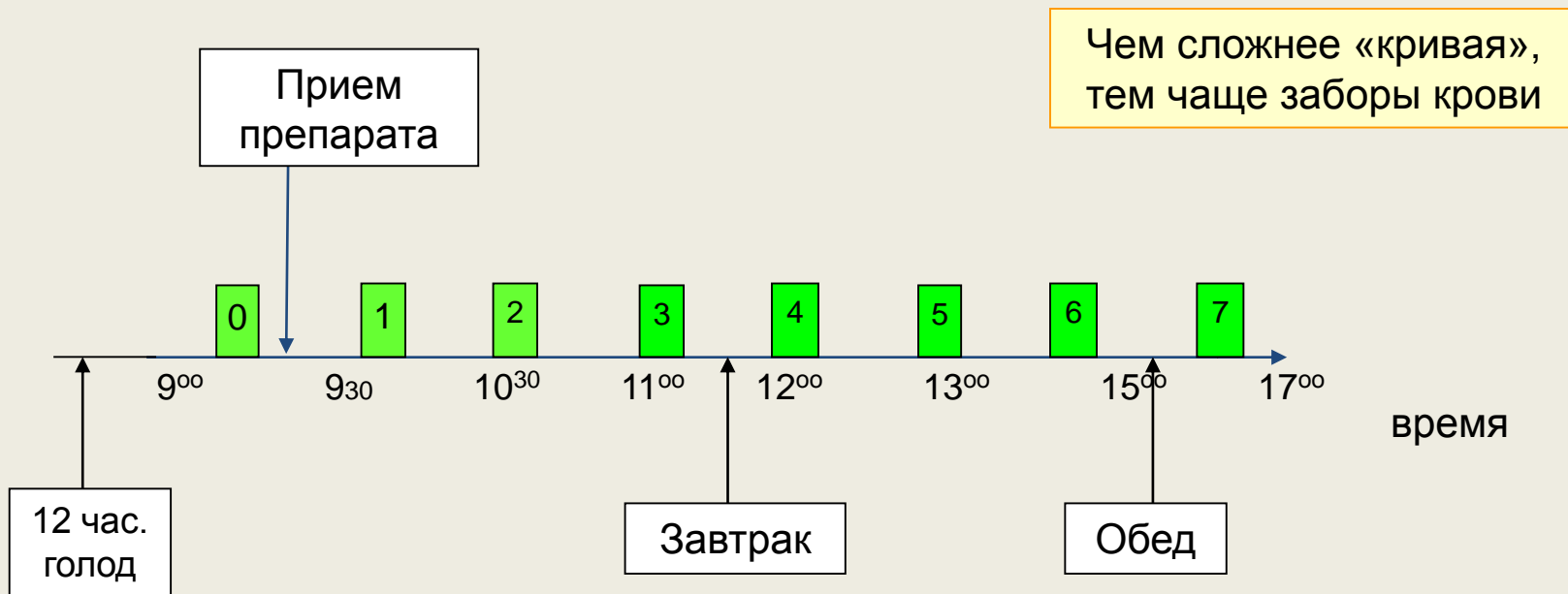
- ✚ **Количество испытуемых - от 12 до 24 человек**
(мужчины и женщины)
- ✚ **Стандартные условия на период проведения исследования:**
 - **стандартная диета** (*исключение алкоголя, кофе, соков, ограничение жидкости, часы приема пищи – 12 часовой голод до приема препарата*)
 - **некурящие или ограничение курения**
 - **исключается прием других ЛС**
 - **ограничение физической активности во время проведения исследования**
 - **пребывания в стационаре**

Ошибка во временном периоде отбора проб – риск получить не биоэквивалентные препараты

Схема отбора проб



Время отбора проб крови у испытуемых



На пробирке указывается: № испытуемого, номер пробы, время, дата, название препарата, этапа исследования

Соблюдение этических принципов

Неправильно спланированное КИ – не **ЭТИЧНО**

Информированное согласие добровольца

➤ Физический ущерб

Природа исследуемого ЛС (высокий риск, минимальный риск, более, чем минимальный риск)

➤ **Инвазивные процедуры** (частый забор крови)

➤ **Психологический ущерб** (пребывание испытуемого в особых условиях)

➤ **Социальный ущерб** (конфиденциальность информации)

➤ Процедура привлечения:

(Письменные, устные объявления)

➤ Заинтересованность участвовать:

- Денежная компенсация
- Альтернативные стимулы участия

➤ Страхование

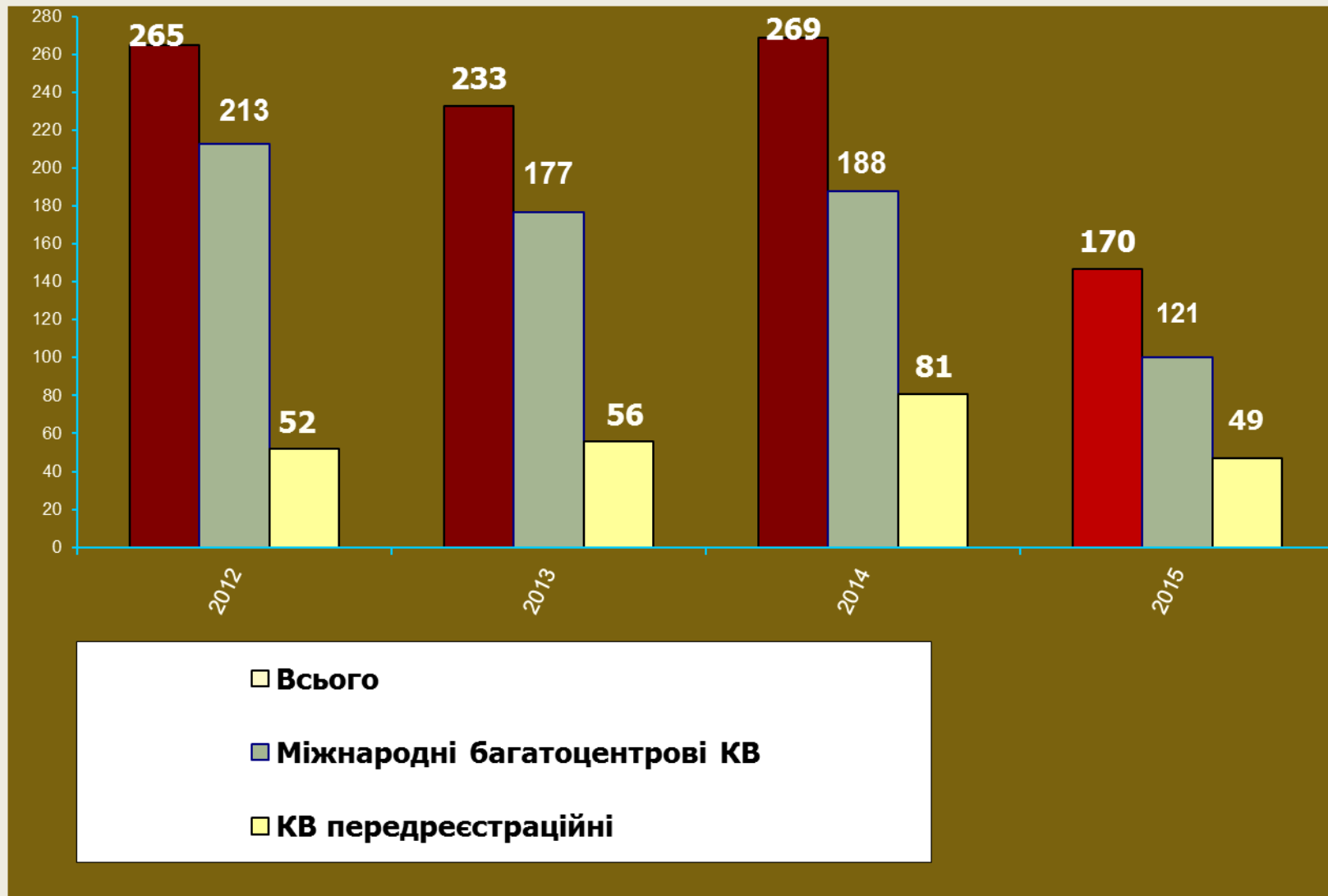
➤ **Выход из исследования на любом этапе**



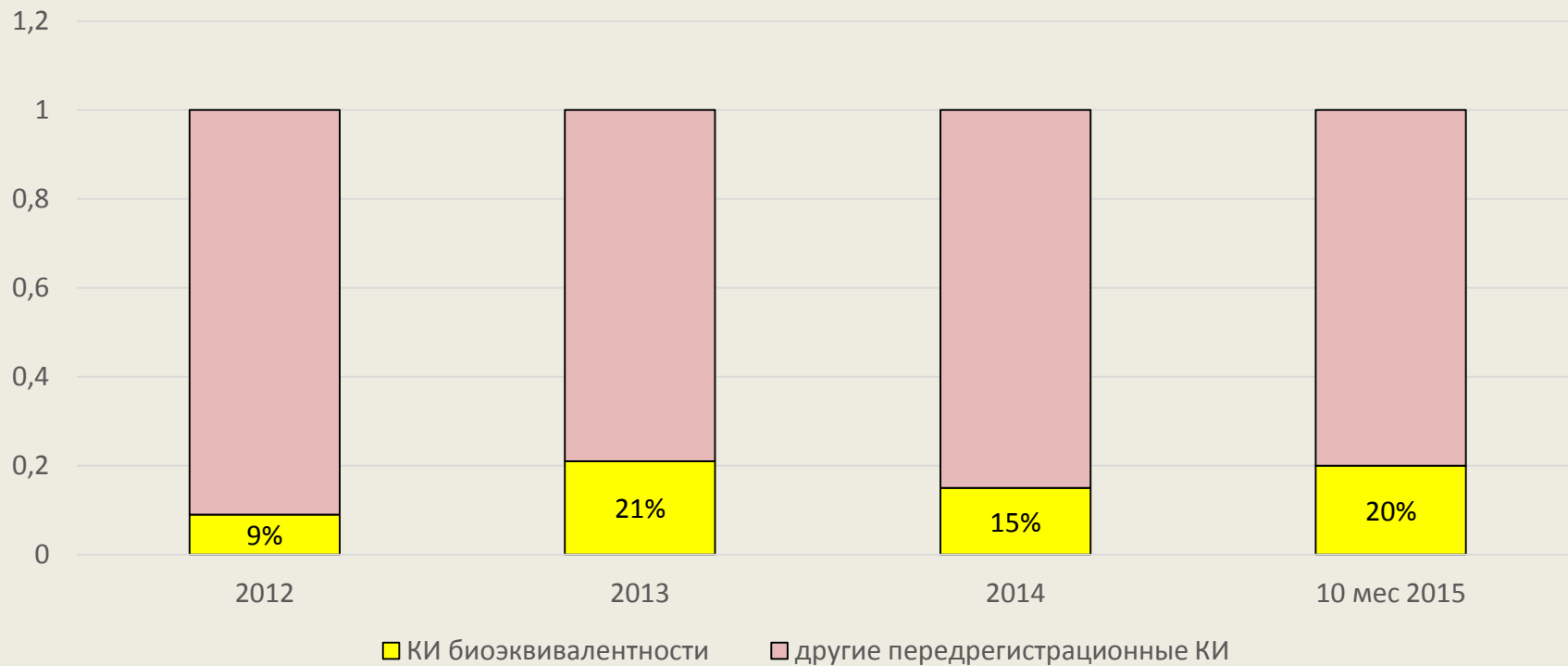
Отчет о результатах

1. Протокол исследования
2. Исследуемые препараты, *(лек. форма, доза, производитель, номер серии, срок годности)*
3. Данные об испытуемых
4. План рандомизации
5. Методика отбора биопроб, хранение, обработка
6. Необходимое количество хроматограмм *(охватывающий весь интервал концентраций изучаемых препаратов)*
7. Индивидуальные и усредненные фармакокинетические профили
8. Описание аналитического метода
9. Индивидуальные параметры фармакокинетики, средние значения и величины стандартных отклонений
10. Статистические критерии оценки биоэквивалентности
11. Данные о выбывших испытуемых
12. Информация о побочных явлениях и реакциях
13. *Выводы*
14. *Подпись исследователя*

Позитивные заключения на проведение КИ в Украине (2012 – 10 міс. 2015)



Позитивные заключения на проведение КИ биоэквивалентности ЛС в Украине (2012-10 месяцев 2015)



Как избежать ошибок?

1. **Планирование КИ** (*четкое планирование описание всех процедур и этапов КИ*)
2. **Постановка четкой цели и задач**
3. **Обоснование выбора референтного препарата**
4. **Выбор дизайна**
5. **Количество добровольцев, точки отбора биообразцов**
6. **Четкий план выполнения исследования**
7. **Валидация методик**
8. **Статистический план**
9. **Составление отчета**

План управления рисками

Проект изменений GCP, вступает в силу в 2016

5. Спонсор (*обязанности спонсора*)

Дополнения

5.0 Управление качеством

5.0.1 Критический процесс и идентификация данных

5.0.2 Идентификация риска

5.0.3 Оценка риска

5.0.4 Контроль риска

5.0.5 Оповещение о рисках

5.0.6 Анализ риска

5.0.7 Отчетность по риску

**КИ проводятся в соответствии с GCP и
нормативными требованиями**



Благодарю Вас за внимание