

Класифікація лікарських засобів на підставі їхньої еквівалентності*

Фармацевт часто стикається з проблемою вибору не тільки ефективного і безпечного, а й економічно вигідного ЛЗ з існуючого арсеналу препаратів. Але зробити усвідомлений вибір можливо тільки на підставі інформації про їхню взаємозамінність

В Україні адекватний вибір ЛЗ є досить складним, оскільки не можна однозначно рекомендувати використовувати більш дешевий фармацевтичний аналог. Це обумовлює певний суб'єктивізм і навіть випадковість вибору фахівцем конкретного ЛЗ, а також залежність цього вибору від варіантів, запропонованих у рамках рекламних кампаній, або на підставі прийняття адміністративних рішень.

Допомогою в нелегкому і відповідальному виборі препарату для лікування може стати розроблена класифікація, що заснована на ступені доказовості даних про ефективність та безпеку, які наведені у реєстраційному досьє на ЛЗ.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Код А — Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб

А.1. Лікарський засіб, зареєстрований за повним (автономним) досьє

А.2. Гібридний лікарський засіб та/або лікарський засіб, зареєстрований за повним досьє змішаного типу

А.3. Лікарський засіб з фіксованою комбінацією

Код В — Генеричний лікарський засіб

В.1. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження *in vivo* біоеквівалентності

В.1.1. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження *in vivo* біоеквівалентності з оригінальним лікарським засобом

В.1.2. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження *in vivo* біоеквівалентності

з генеричним лікарським засобом

В.2. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження *in vitro* (тест на розчинення)

В.2.1. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження *in vitro* (тест на розчинення) з оригінальним лікарським засобом

В.2.2. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження *in vitro* (тест на розчинення) з генеричним лікарським засобом

В.3. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних фармакодинамічних досліджень

В.3.1. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних фармакодинамічних досліджень з оригінальним лікарським засобом

В.3.2. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних фармакодинамічних досліджень з генеричним лікарським засобом

В.4. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень

В.4.1. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень з оригінальним лікарським засобом

В.4.2. Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень з генеричним лікарським засобом

В.5. Лікарський засіб, взаємозамінність якого не потребує доведення, доведена фармацевтична еквівалентність/альтернативність

Код С — Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням та/або традиційний (рослинний) лікарський засіб

С.1. Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням

С.2. Лікарський (рослинний) засіб для традиційного застосування

Код D — Окремі типи лікарських засобів, до яких застосовують спеціальні вимоги під час реєстрації в Україні

D.1. Біологічний лікарський засіб

D.1.1. Оригінальний (інноваційний) біологічний лікарський засіб

D.1.2. Біосиміляр (подібний біологічний лікарський засіб)

D.1.3. Імунологічний лікарський засіб

D.2. Інші типи лікарських засобів, до яких застосовують спеціальні вимоги під час реєстрації в Україні

Отримання реєстраційного посвідчення на підставі повного (автономного) досьє передбачає надання заявником окрім загальної інформації також результатів власних фармацевтичних (фізико-хімічних, біологічних або мікробіологічних) досліджень. Щодо оригінального ЛЗ (нової діючої речовини або комбінації відомої та невідомої речовини) в реєстраційних матеріалах мають бути представлені результати власних досліджень щодо ефективності та безпеки, адекватно спланованих та проведених у повному обсязі [6]. Іншими словами, це еталон, з яким необхідно порівнювати всі копії (генеричні препарати), що виходять на ринок після закінчення терміну патентного захисту на оригінатор.

Реєстрація в Україні ЛЗ за повним досьє змішаного типу передбачає наявність як до-

*Статтю наведено в скороченому вигляді

**ЩОРІЧНИЙ
КОНКУРС
ПРОФЕСІОНАЛІВ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ГАЛУЗІ УКРАЇНИ ПАНАЦЕЯ**



14 ВЕРЕСНЯ 2017

КВЦ "ПАРКОВИЙ"

Київ, Паркова дорога, 16-А

Замовлення квитків за тел.: (098) 613-33-01

www.panaseja.ua

Генеральний інформаційний партнер:



Партнери:



Аналітична підтримка:



Спонсор номінації "Менеджер року":



Юридичний партнер:



Туристичний партнер:



Креативний партнер: **medInform**

Медійна підтримка:



Організатор:



кладних бібліографічних даних, так і звітів про доклінічні та/або клінічні дослідження, які проводив заявник [6]. ЛЗ цього класу також належать до оригінальних, оскільки компанія-розробник має власну доказову базу, що відповідає сучасним вимогам щодо розробки та доказовості цих ЛЗ. Через відмінності між обсягом проведених власних досліджень, результати яких представлені в повних реєстраційних досьє на автономні та ЛЗ змішаного типу, такі ЛЗ належать до одного класу, але до різних категорій в рамках цього класу.

До класу оригінальних належать також гібридні ЛЗ. У реєстраційних досьє на ці засоби мають бути наведені посилання на результати доклінічних та клінічних досліджень референтного ЛЗ, доповнених даними власних досліджень, проведених заявником [6].

Нову комбінацію відомих діючих речовин також вважають оригінальним ЛЗ. Визначення ефективності та безпеки фіксованих комбінацій діючих речовин обов'язково включає проведення власних доклінічних (фармакологічних та токсикологічних) і клінічних досліджень [6, 10].

Доведення ефективності та безпеки гібридного ЛЗ і нової комбінації відомих діючих речовин визначається обсягом проведених досліджень і ступенем доказовості отриманих даних [2–5]. Наприклад, підтвердження біоеквівалентності компонентів комбінації як одного з методів вивчення терапевтичної еквівалентності є вагомим обґрунтуванням відсутності проведення клінічних досліджень у повному обсязі [6, 10].

Згідно з існуючими вимогами в Україні для виведення генерика на ринок не потрібне проведення його доклінічного вивчення та клінічних досліджень в повному обсязі, а в реєстраційному досьє мають бути посилання на реєстраційну інформацію, наведену в досьє на референтний препарат [6]. Основним завданням розробки генерика є доказ терапевтичної еквівалентності оригінальному ЛЗ, що дасть змогу забезпечити взаємозамінність препаратів та отримати економічну вигоду. Вибір методу підтвердження терапевтичної еквівалентності залежить від фізико-хімічних властивостей активної субстанції, особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки, лікарської форми тощо.

Натепер для твердих лікарських форм генериків загальноновизнаним є визначення терапевтичної еквівалентності на основі фармакокінетичної еквівалентності (біоеквівалентності) [4, 9].

Мета проведення досліджень зі встановлення еквівалентності (взаємозамінності) полягає в підтвердженні еквівалентності



(взаємозамінності) біофармацевтичної якості генеричного препарату референтному ЛЗ. Для цього застосовують такі методи:

- порівняльні фармакокінетичні дослідження за участю людини, в яких діюча речовина та/або її метаболіти вимірюють як функцію часу в доступній біологічній рідині (крові, плазмі, сироватці або сечі) для отримання фармакокінетичних показників типу AUC і C_{max} , що відображають системну дію ЛЗ;
- порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;
- порівняльні клінічні дослідження;

- дослідження еквівалентності *in vitro* (процедура біоверифікації).

При виборі методів підтвердження еквівалентності (взаємозамінності) застосовують такі підходи:

- за можливості визначити вимірювані концентрації діючої речовини в наявній біологічній рідині (наприклад, в плазмі) проводять порівняльні фармакокінетичні дослідження за участю людини;
- за неможливості визначити вимірювані концентрації діючої речовини у відповідній біологічній рідині проводять порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;
- за неможливості визначити фармакокінетичний профіль і знайти прийнятні фармакодинамічні кінцеві точки проводять порівняльні клінічні дослідження [6, 9].

Щодо ЛЗ для перорального прийому не рекомендовано проводити порівняльні фармакодинамічні та клінічні дослідження, якщо для встановлення взаємозамінності можна використати фармакокінетичний підхід [6, 9]. Це обумовлено тим, що фармакодинамічні та клінічні кінцеві точки характеризуються більш низькою чутливістю до виявлення різниці між ЛЗ щодо біофармацевтичної якості, вивільнення та абсорбції.

Проведення тесту на розчинення *in vitro* також служить заміною біоеквівалентності *in vivo* [1]. Проведення тесту на розчинення *in vitro* також має на меті встановлення терапевтичної еквівалентності препаратів і слугує заміною біоеквівалентності *in vivo*. Метод полягає в доказі біоеквівалентності на підставі порівняння профілів розчинення досліджуваних препаратів у трьох водних

Згідно з існуючими вимогами в Україні для виведення генерика на ринок не потрібно проведення його доклінічного вивчення та клінічних досліджень в повному обсязі



ДОВІДНИК еквівалентності лікарських засобів

- містить усі зареєстровані в Україні лікарські засоби
- зручний за структурою, пошуком та форматом
- практичний та корисний
- надійний помічник для спеціалістів у лікарні та аптеці

Із питань придбання «Довідника еквівалентності лікарських засобів» звертайтеся за тел.: +38(0)44 498-06-72, моб.: +38 (067) 565-83-06 або **e-mail: fp@fp.com.ua**

середовищах з рН в діапазоні від 1,2 до 6,8. Згідно з рекомендаціями ВООЗ експерименти *in vivo* можна замінити фізико-хімічними дослідженнями *in vitro* (вивчення порівняльної кінетики розчинення) при віднесенні субстанції до певного класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК). В БСК всі діючі речовини розподілені на чотири класи відповідно до їхньої розчинності у водних розчинах і ступеня проникнення крізь біологічні мембрани. Тест на розчинення *in vitro* застосовують тільки до високорозчинних діючих речовин із передбачуваною абсорбцією у людини, які мають широкий терапевтичний діапазон. Основним негативним моментом експериментальних досліджень «в пробірці» є те, що не завжди можливо екстраполювати результати такої роботи на живий організм або зробити це досить складно.

У питанні взаємозамінності оригінального ЛЗ генеричним головним є те, який препарат був референтним — оригінальний чи інший генеричний. Існує така проблема, як «біодрейф» [8, 14]. Тому порівняння генеричного препарату з іншим генериком як референтним ЛЗ проводять за відсутності оригінального препарату (наприклад, компанія-розробник оригінального препарату більш його не виробляє).

До генеричних ЛЗ, при розробці яких слід доводити лише фармацевтичну еквівалентність, належать:

- препарати для парентерального застосування (внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового) у формі водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину і в тій самій молярній концентрації, що й референтний препарат, і такі самі або подібні допоміжні речовини у порівнюваних із референтним ЛЗ концентраціях;
- препарати у формі розчину для перорального прийому (сіроп, еліксир і настоянка), які містять таку саму діючу речовину в тій самій молярній концентрації, що й референтний препарат, і здебільшого такі самі допоміжні речовини в порівнюваних концентраціях;
- для вух або очей у формі водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину(и) в такій самій молярній концентрації(ях) і практично такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат;
- препарати, які є газами;
- препарати місцевої дії у формі водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину(и) в такій самій молярній концентрації(ях) і практично такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат;
- водні розчини у формі інгаляційно-

розпилюваних небулайзером препаратів або назальні спреї, що застосовують за допомогою практично однакових пристроїв і які містять таку саму діючу речовину(и) в такій самій молярній концентрації(ях) і практично такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат;

- препарати системної дії у формі водних розчинів для ректального або вагінального застосування, які містять таку саму діючу(и) речовину(и) в такій самій молярній концентрації і практично такі самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат [6].

Крім оригінальних і генеричних, існує поняття ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням. На підтвердження ефективності і безпеки такого ЛЗ виробнику досить навести лише докладні бібліографічні посилання на опубліковані наукові дані щодо такої активної речовини, а не конкретного ЛЗ [6]. Більшість препаратів цієї категорії були розроблені і виведені на ринок давно, тому для них здебільшого неможливо визначити еталонний (оригінальний) препарат, з яким можна було б провести порівняння. Якщо виробник проводить власні доклінічні та/або клінічні дослідження і наводить їхні результати в реєстраційному досьє, то ступінь доведеності ефективності та безпеки ЛЗ зростає прямо пропорційно обсягу проведених досліджень.

Традиційні ЛЗ — це ще одна особлива категорія. В ЄС до цієї категорії потрапляють тільки рослинні препарати. В нашій країні,

на жаль, не існує офіційного списку таких ЛЗ. Заявник, який бажає зареєструвати традиційний ЛЗ на рослинній основі, має надати відомості про сировину та навести бібліографічні або експертні дані, що підтверджують відсутність небажаних реакцій за умови дотримання усіх умов, прописаних в інструкції до препарату [6].

Еквівалентність засобів, створених на основі одних і тих самих ботанічних видів лікарських рослин, є відносною. Головна проблема полягає в тому, що лікарські рослини не є ідентичними за вмістом біологічно активних речовин, що визначають їхню лікарську цінність. Отже, якщо виробник проводить дослідження рослинних активних речовин та здійснює їхню подальшу розробку із застосуванням наукових методів і новітніх технологій — починаючи від відбору насіння лікарських рослин до упакування готового ЛЗ, то це є найкращим доказом якості препарату.

Біологічні ЛЗ найчастіше містять діючі речовини, отримані за допомогою складних методів біотехнології, тому до відтвореного біологічного ЛЗ неможливо застосувати поняття «генерик», оскільки його діюча речовина не в повному обсязі ідентична оригінальній. Тільки препарат, подібність якого доведена результатами відповідних порівняльних доклінічних та клінічних досліджень і підтверджена якістю оригінального біотехнологічного процесу, можна називати біосиміляром [13]. У випадку реєстрації біологічних ЛЗ, які не можуть вважатись генериками через специфічність процесу їхнього виробництва, застосовуваної сировини, особливостей молекулярної будови, терапевтичної дії тощо, обов'язковим є проведення рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Для відносно простих за будовою і виробничим процесом біологічних препаратів не обов'язково проводити дослідження ефективності їхнього застосування [6]. Для підтвердження факту їхньої біоеквівалентності оригінальному ЛЗ достатнім може бути лише надання даних фармакодинамічних та фармакокінетичних досліджень.

Отже, розроблена класифікація — це спроба розібратися у визначенні якості ЛЗ на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє, та створення бази даних, в якій будуть виділені різні категорії ЛЗ з відмінностями у ступені доказовості їхньої ефективності та безпеки.

**Ігор Зупанець, Віталій Усенко,
Ігор Крячок, Костянтин Косяченко,
Владислав Страшний, Сергій Савич,
Ольга Тарасенко**

Список літератури знаходиться в редакції