

Доклинические исследования гибридных лекарственных препаратов: в каких случаях они необходимы?

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Нормативными документами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) введено понятие «гибридный лекарственный препарат» (ГЛП). Согласно [1] ГЛП – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом. Таким образом, ГЛП сочетает в себе признаки как воспроизведенного, так и оригинального лекарственного средства. В зависимости от клинических последствий применения ГЛП может потребоваться проведение дополнительных доклинических (ДКИ) и клинических исследований различного объема.

Согласно [2], при заполнении Заявления на регистрацию ГЛП указываются различия по сравнению с оригинальным препаратом. Регистрационное досье ГЛП должно содержать дополнительные данные ДКИ и клинических исследований.

Объем ДКИ зависит от степени отличия гибридной копии от оригинального препарата. Так, в случае изменения активной фармацевтической субстанции может потребоваться проведение полноценных ДКИ, включающих фармакологические и токсикологические исследования. Если разработана иная по сравнению с оригинальным препаратом лекарственная форма, объем ДКИ ГЛП может существенно варьировать в зависимости от того, меняется ли способ применения препарата или нет. Например, если оригинальный препарат зарегистрирован в форме таблеток, а в качестве ГЛП предлагаются суппозитории, требуются, прежде всего, результаты фармакокинетических исследований. Если предлагается новая лекарственная форма в виде раствора для внутривенного введения – сведения об изучении общетоксического действия. В обоих случаях нужно оценить местную переносимость новой лекарственной формы.

При разработке препарата с другой дозировкой ДКИ безопасности не требуются в случае снижения дозы. Однако при отсутствии документированных клинических данных, подтверждающих сохранение эффективности препарата в меньшей дозе, необходимо экспериментально подтвердить его фармакологическую активность. Если доза увеличивается – могут потребоваться дополнительные данные, подтверждающие безопасность ГЛП (из данных литературы или результаты собственных исследований). Согласно [2], при регистрации другой дозировки при тех же путях введения (лекарственной форме) и показаниях к применению препарата, необходимы данные сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов ЕАЭС.

Если предлагается другой способ применения, необходимы клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость). При этом в случае препаратов, предназначенных для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения [2].

Если ГЛП имеет другое показание к применению, нужно экспериментально подтвердить фармакологическую активность (если данное показание не является результатом документированных клинических исследований) и представить теоретические обоснования нового показания. Если не меняется доза, токсикологические

исследования не обязательны, достаточно данных научной литературы об оригинальном препарате. Если доза увеличивается, необходимы доказательства безопасности препарата (данные собственных исследований / данные литературы).

Другие отличия ГЛП от оригинального могут включать, например, изменение длительности применения или кратности введения. Если уменьшается длительность применения или кратность введения препарата, то дополнительные ДКИ безопасности не проводят. Однако необходимо подтвердить сохранение терапевтического эффекта. При увеличении длительности применения или кратности введения препарата могут потребоваться дополнительные ДКИ безопасности.

Во всех случаях досье ГЛП должно содержать сведения литературы о ДКИ зарегистрированного активного компонента. Тщательный анализ научной литературы о ДКИ оригинального препарата позволяет оптимизировать ДКИ ГЛП.

Таким образом, ГЛП сочетает в себе как признаки оригинального лекарственного препарата, так и признаки воспроизведенного препарата. Регистрационное досье ГЛП должно содержать данные частично о результатах ДКИ и клинических исследований оригинального лекарственного препарата, а частично – о результатах дополнительно проведенных разработчиком новых доклинических и/или клинических исследований. Решение о целесообразности проведения ДКИ и определение необходимого объема исследований необходимо принимать в индивидуальном порядке для каждого конкретного ГЛП.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

2. Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».