



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



Доклинические исследования гибридных лекарственных препаратов: когда и для кого

Енгальчева Галина Нинелевна
главный эксперт управления № 2 по эффективности и
безопасности лекарственных средств ЦЭК ГЛС
18 ноября 2022

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лекарственный препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022)
«О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»*

- 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

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"

Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата должно содержать дополнительные данные доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями настоящего раздела.

Приложение N 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 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"

В разделе 1.8.2 регистрационного досье заявитель должен представить резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является гибридным препаратом по отношению к соответствующему оригинальному препарату.

Резюме должно содержать информацию о препарате, активной фармацевтической субстанции, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, способе применения по сравнению с оригинальным препаратом, а также при необходимости сведения о биодоступности и биоэквивалентности данного препарата.

*Приложение N 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 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах
регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"*

В определенных случаях может потребоваться план управления рисками. В случае отсутствия определенных элементов следует представить обоснование их отсутствия в разделе регистрационного досье лекарственного препарата, соответствующего расположению данного элемента.

*Приложение N 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 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах
регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"*

7.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических и клинических данных необходимо уделить особое внимание следующим элементам:

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях - возможные продукты разложения, образующиеся при хранении лекарственного препарата) в сериях лекарственного препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;
- обновление литературных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата;

*Приложение N 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 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах
регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"*

7.2. Модуль 2.

- ранее не известные или следующие из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы пункты в общей характеристике лекарственного препарата, которые следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований;

*Приложение N 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 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах
регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"*

7.2. Модуль 2.

дополнительная информация, доказывающая, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества:

солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата.

*Приложение N 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 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах
регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения"*



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Гибридные препараты



RegLec

Случаи, в которых могут потребоваться дополнительные экспериментальные данные доклинических исследований

- Фармакодинамика (первичная, вторичная)
- Фармакокинетика
- Фармакологическая безопасность
- Токсикокинетика
- Токсичность при однократном введении
- Токсичность при повторном введении
- Местная переносимость
- Генотоксичность
- Репродуктивная токсичность
- Канцерогенность
- *Иммунотоксичность*
- *Фотобезопасность*
- *Исследования на неполовозрелых животных*
- *Лекарственная зависимость*
- *Прочие исследования токсичности*

Гибридный лекарственный препарат

Различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом

- изменения активной фармацевтической субстанции
- другая лекарственная форма
- другие дозировки (количественные изменения АФС)
- другой способ введения
- другая фармакокинетика (включая другую биодоступность);
- другое показание к применению
- другие отличия

Примечание. При заполнении заявления в данном поле указывается информация об оригинальном препарате, гибридной копией которого является лекарственный препарат.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения «Приложение N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec

Изменение активной фармацевтической субстанции

Воспроизведенный лекарственный препарат

- Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются.

Различные соли, сложные эфиры, комплексы, их производные (с одной и той же активной частью молекулы)

Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются

НЕОБХОДИМЫ доказательства того, что нет никаких изменений в фармакокинетике активной части молекулы, фармакодинамике и (или) токсичности, которые могут существенно повлиять на профиль безопасности и (или) эффективности (иначе активное вещество следует рассматривать в качестве нового активного вещества)

Приложение N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями

Гибридный препарат

- При изменении активной фармацевтической субстанции может потребоваться проведение полноценных доклинических исследований



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec

Другая лекарственная форма

Воспроизведенный лекарственный препарат

- Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой

- Подтвердить наличие фармакологической активности
- Изучить фармакокинетику (например*, были таблетки, предлагают: суппозитории)
- Изучить токсичность при повторном введении** (например*, были таблетки, предлагают раствор для внутривенного введения)
- Оценить местную переносимость
- Представить данные научной литературы о доклинических исследованиях оригинального препарата

**Примеры не являются исчерпывающими (!)*

*** Возможно наличие литературных данных о токсикологических исследованиях референтного препарата при интересующем пути введения*

Иная лекарственная форма (при том же способе введения)

НЕОБХОДИМЫ: клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)

Приложение N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec

Другие дозировки



Без изменения длительности применения и кратности введения препарата

- Если доза снижается – ДКИ не требуются (необходимо обоснование целесообразности снижения дозы, данные научной литературы о ДКИ референтного препарата)
- Если доза увеличивается – может потребоваться проведение ДКИ (обоснование необходимости увеличения дозы, данные научной литературы о ДКИ референтного препарата*)

* *Возможно наличие данных научной литературы*



Другая дозировка 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 в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией

Приложение N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями

Другой способ введения

Новый путь введения (для парентерального введения необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения)

НЕОБХОДИМЫ: клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)

Приложение N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec

Другая фармакокинетика

При отличии фармакокинетических параметров возможно изменение токсикологического профиля гибридного препарата, что требует проведения дополнительных доклинических исследований



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec

Другое показание к применению

- Экспериментально подтвердить фармакологическую активность (если данное показание не является следствием документированных клинических исследований)
- Представить теоретические обоснования нового показания
- Если не меняется доза (в сторону увеличения), токсикологические исследования не обязательны. Достаточно данных научной литературы об оригинальном препарате
- Если доза увеличивается: доказательства безопасности препарата (данные собственных исследований/литературные данные)



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec

Другие отличия



*Примеры**

Длительность применения

- Если уменьшается – ДКИ безопасности не требуются (+ обзор научных работ)
- Если увеличивается – возможно потребуются дополнительные ДКИ (+ обзор научных работ)

Кратность введения препарата

- Если уменьшается – ДКИ безопасности не требуются безопасности (+ обзор научных работ)
- Если увеличивается – возможно потребуются дополнительные ДКИ безопасности (+ обзор научных работ)

*** Примеры не являются исчерпывающими (!)**



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



РегЛек

Торговое наименование

Особое внимание необходимо уделить предлагаемому торговому наименованию гибридного лекарственного препарата, чтобы обеспечить

возможность его отличия потребителем от референтного лекарственного препарата или воспроизведенных лекарственных препаратов, присутствующих на рынке

- ✓ по содержанию действующего вещества и (или)
- ✓ показанию к применению данного гибридного лекарственного препарата

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.01.2019 N 2 "О Руководстве по выбору торговых наименований лекарственных препаратов"



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЗАГОЛОВОК ВНУТРЕННЕГО СЛАЙДА.



RegLec

Фармаконадзор

При определённых обстоятельствах в отношении гибридных лекарственных препаратов могут понадобиться дополнительные меры минимизации риска помимо мер минимизации риска, вводимых для референтного лекарственного препарата, например, обусловленные различиями в составе, способе назначения, проблемами несовместимости

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 "Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза"

- Гибридный лекарственный препарат сочетает в себе признаки как оригинального, так и воспроизведенного препарата
- Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата частично основывается на результатах доклинических и клинических исследований оригинального лекарственного препарата, а частично - на результатах дополнительно проведенных разработчиком новых доклинических и/или клинических исследований
- Решение о целесообразности проведения доклинического изучения и определение необходимого объёма исследований необходимо принимать в индивидуальном порядке для каждого конкретного гибридного препарата

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения