

ПРОГРАММЫ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Васильев Андрей Никифорович

Директор центра экспертизы и контроля ГЛС ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, д.б.н.

Оригинальный (референтный) препарат



- Досье в форме общего технического документа
- Полные доклинические данные
 - фармакодинамические исследования,
 - фармакокинетические исследования,
 - токсикологические исследования
- Полные клинические данные (I-III фазы)
 - фармакокинетические исследования,
 - фармакодинамические исследования,
 - клинические исследования эффективности и безопасности



Воспроизведенный препарат

- Сравнительные доклинические данные в сокращенном объеме
 - Субхроническая токсичность
 - Местная переносимость (местнораздражающее действие)
- Сравнительные клинические исследования
 - «Золотой» стандарт: биоэквивалентность *in vivo* (по фармакокинетическим конечным точкам)
 - или биоэквивалентность *in vitro*
 - Сравнительные клинические исследования (III фаза)
- Биоаналоги: IV том Руководства по экспертизе лекарственных средств, 2014 г.



Комбинированные препараты

- **Классификация:**
 - Воспроизведенные комбинации
 - Комбинация действующих веществ, применяющихся в монотерапии
 - Комбинация, по меньшей мере, одно из действующих веществ которой является новым (незарегистрированным), в том числе новый путь введения для хорошо изученных действующих веществ
- **Два аспекта создания комбинации:**
 - Обоснование «нужности» создания комбинации в практике здравоохранения, исходя из научных оснований
 - Подтверждение безопасности и эффективности комбинации (положительного отношения пользы к риску)



«Нужность» комбинации

- улучшение отношения пользы к риску вследствие:
 - аддитивного или потенцирующего терапевтического действия содержащихся в них веществ, обуславливающего:
 - соответствие степени эффективности достигаемой при применении лишь одной из ФС (в монотерапии) в более высоких дозах, чем в комбинации, однако более благоприятный профиль безопасности или
 - превышение степени эффективности, достигаемой при применении одной ФС, при приемлемом профиле безопасности
 - взаимодействие одного вещества с нежелательной реакцией (серьезной или часто встречающейся) другого.
- **упрощение терапии** вследствие снижения количества отдельных ЛФ (таблеток, капсул), применяемых пациентом, что упрощает лечение и может повысить приверженность



Программа разработки (1)

- Комбинированный ЛП является воспроизведенным по отношению к ранее зарегистрированному
 - Биоэквивалентность или биоэвейвер, аналогично другим воспроизведенным ЛП



Программа разработки (2)

- Новая комбинация хорошо изученных действующих веществ
 - Биоэквивалентность по отношению к монокомпонентам
 - Подбор доз – определение оптимального соотношения действующих веществ в одной лекарственной форме
 - Библиографические данные об эффективности и безопасности при совместном применении

или

 - Если комбинация ранее (по отдельности) не применялась – подтверждение безопасности и эффективности в рамках III фазы



Программа разработки (3)

- Одно или несколько действующих веществ являются **новыми**
 - Представление «полного» регистрационного досье на комбинацию (доклинический и клинический модули)



Внесение изменений в регдосье

- Самый частый вид работ – основной этап жизненного цикла лекарственного препарата
- Самые разнообразные причины и затруднения
- Самое большое число вопросов со стороны держателей регистрационных удостоверений
- Самое большое число писем с просьбой о разъяснении



Принципы

- **Обязательность**
 - Непрерывное сохранение положительного отношения пользы к рискам
- **Обоснованность**
 - Необходимо обосновать целесообразность внесения изменения с точки зрения интересов пациентов и медицинских работников
- **Целостность**
 - Комплексный подход к изменяемым документам
- **Научность**
 - Научное подтверждение отсутствия негативного влияния на отношение пользы к риску
- **Административно-процессуальная чистота документов**

Место (до)клинических исследований при внесении изменений



- Подтверждение отсутствия влияния на отношение пользы к рискам требует:
 - Проведения (до)клинических исследований
 - Представления обоснования отсутствия необходимости в проведении таких исследований
- Некоторые виды внесения изменений требуют обязательного проведения (до)клинических исследований, например:
 - Новое показание к применению
 - Изменение пути введения
 - Расширение целевой популяции
 - Новые показания

Спасибо за внимание!