

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український Центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної
роботи

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЯ СУЧАСНИХ ПРИНЦИПІВ
ОЦІНКИ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)
(77.17/119.17)

Установа-розробник:
Національний фармацевтичний університет МОЗ України

Автори:

Зупанець Ігор Альбертович
д.мед.н., професор
тел. (057) 706-30-72

Котвіцька Алла Анатоліївна
д.фарм.н., професор
тел. (057) 706-35-81

Черних Валентин Петрович
акад. НАН України, д.фарм.н., д.х.н., професор
тел. (0572) 67-92-04

Головенко Микола Якович
акад. НАМН України, д.б.н., професор
тел. (048) 766-23-93

Усенко Віталій Олександрович
MD, MBA
тел. (067) 230 29 23

Крячок Ігор Володимирович
к.мед.н.
тел. (044) 585-97-10

Попов Сергій Борисович
д.мед.н., професор
тел. (057) 706-30-72

Косяченко Костянтин Леонідович
д.фарм.н., професор
тел. (067) 734-91-15

Страшний Владислав Володимирович

д.фарм.н., професор
тел. (067) 466-45-97

Безугла Наталія Петрівна
к.мед.н., доцент
тел. (057) 706-30-72

Тарасенко Ольга Олександрівна
к.мед.н., доцент
тел. (057) 706-30-72

Савич Сергій Анатолійович
MD, MBA
тел. (044) 498-06-72

Рецензенти:

Коваленко В.М. — віце-президент НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ
ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Рудик Ю.С. — д.мед.н., професор, завідувач відділом клінічної фармакології та
фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії
ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Підстава для видання: Рішення Експертної проблемної комісії МОЗ та НАМН
України «Клінічна фармакологія і клінічна фармація». Протокол No 3 від 29 червня
2017 р.

Зміст

Перелік умовних скорочень

Вступ

Особливості державної реєстрації різних типів лікарських засобів в світі

Особливості державної реєстрації в Україні різних типів лікарських засобів та сучасні принципи оцінки їх еквівалентності

Класифікація лікарських засобів на підставі їх еквівалентності

Висновок

Перелік рекомендованої літератури

Перелік умовних скорочень

БСК – Біофармацевтична система класифікації

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЄС – Європейський союз

США – Сполучені штати Америки

ANDA – Заявка на реєстрацію за скороченою процедурою

EMA – Європейське агентство з лікарських засобів

FDA – Управління з нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів

GCP – Належна клінічна практика

GDP – Належна практика дистрибуції

GLP – Належна лабораторна практика

GMP – Належна виробнича практика

GPP – Належна фармацевтична практика

GSP – Належна практика зберігання

HMPC – Комітет з традиційних лікарських засобів

NDA – Повне досьє на лікарський засіб

OECD – Організації економічного співробітництва та розвитку

RWE – Докази з реальної медичної практики

Вступ

Сучасна стратегія лікування захворювань характеризується системністю і передбачає проведення ефективної і безпечної комплексної терапії, яка обов'язково включає фармакотерапію. Раціональна фармакотерапія за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) передбачає таке застосування препаратів, при якому пацієнт отримує якісні лікарські засоби, що відповідають умовам клінічної ситуації, в необхідній дозі і з найменшими витратами для пацієнта і держави. У зв'язку з цим практичний лікар і пацієнт в рамках створення спільної тактики і стратегії лікування щодня стикаються з проблемою вибору не тільки ефективного і безпечного, а й економічно вигідного лікарського засобу з існуючого арсеналу медикаментів. Процедура вибору лікарського препарату для конкретного пацієнта здійснюється згідно складному алгоритму, що ґрунтується на ієрархії чинників: клінічних, економічних, етичних, психологічних, соціальних та ін.

Характерною особливістю сучасного українського фармацевтичного ринку є насичення переважно не оригінальними препаратами, а вже відомими лікарськими засобами, які приховані за різними торговими назвами, – генериками. За даними Державного реєстру лікарських препаратів у 2016 р. в нашій країні на один оригінальний препарат в середньому зареєстровано від 4 до 5 генериків. В той же час деякі з них мали величезну кількість копій. Так, з 742 зареєстрованих препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів, оригінальних виявилось тільки 9,7% (72 препарата в різних лікарських формах). Число комбінованих лікарських засобів, що містять диклофенак натрію, сягнуло 70, з яких 65 є генеричними копіями. А з 44 зареєстрованих препаратів мелоксикаму в якості активної субстанції тільки 3 були оригінальними.

Окрім генериків фармацевтичний ринок України насичений лікарськими препаратами із так званими «старими» молекулами. Це лікарські засоби, які використовувались в Україні вже протягом дуже тривалого часу. Наприклад, лікарські засоби з добре вивченим медичним застосуванням та традиційні лікарські засоби. Проблемою є те, що оператори фармацевтичного ринку та лікарі несправедливо та хибно ототожнюють поняття генерика з лікарським засобом з добре вивченим медичним застосуванням і традиційним лікарським засобом.

Так, за даними досліджень у 2015 р. в Україні 77% об'єму ринку в грошовому виразі та 94% в натуральному виразі припало разом на генерики та традиційні

лікарські засоби, між якими ставився знак рівності. Насправді це вельми несхожі типи лікарських засобів з різним рівнем доказової бази та розбіжними регуляторними підходами до їх реєстрації та перереєстрації. Використовуючи трудомісткі методи вдалося показати, що реальна доля генериків, як їх розуміють європейські регулятори, складає лише 40%, а не 77% в грошовому, та 47%, а не 94% у натуральному виразі, як це вважалося раніше.

На сьогодні українські лікарі та фармацевтичні працівники позбавлені доступу до важливої інформації стосовно того, чи проводилися дослідження еквівалентності генерика, а якщо проводилися, то який метод доведення еквівалентності був обраний та який лікарський засіб взято у якості референтного? Відсутність доступу до інформації щодо взаємозамінності суттєво ускладнює вибір лікарського засобу, й лікарі часто вимушені призначати той чи інший препарат *ex iuvantibus* (пробне застосування). У зв'язку з цим питання взаємозамінності лікарських засобів є вельми проблемними і актуальними в нашій країні.

В Україні не існує бази даних, де було б відокремлені абсолютно різні за ступенем доказовості ефективності та безпеки типи лікарських засобів. Це спонукало авторів методичних рекомендації зробити перший крок у систематизації лікарських препаратів на основі їх еквівалентності, який реалізувався у створенні класифікації лікарських засобів, що ґрунтується на ступені доказовості даних щодо ефективності та безпеки, які наведені в реєстраційному досьє на лікарський засіб. Розроблена класифікація стане у нагоді українським лікарям та фармацевтичним працівникам у нелегкому відповідальному виборі лікарського препарату.

Особливості державної реєстрації різних типів лікарських засобів в світі

У будь-якій країні світу обов'язковою умовою появи лікарських засобів на ринку є їх державна реєстрація, під час якої перевіряється наявність адекватних наукових даних, що підтверджують належний рівень якості препарату. У широкому сенсі під якістю мається на увазі здатність лікарського засобу задовольняти існуючі й передбачувані потреби пацієнтів і лікарів. Таке поняття об'єднує кілька характеристик лікарського засобу. На етапі розробки препарату, його доклінічного вивчення, клінічних досліджень, виробництва, дистрибуції та роздрібної реалізації існують свої правила, дотримання яких, фактично, і забезпечує якість лікарського засобу в широкому його розумінні. Належна лабораторна практика (GLP), Належна клінічна практика (GCP), Належна виробнича практика (GMP), Належна практика зберігання (GSP), Належна практика дистрибуції (GDP) та Належна

фармацевтична практика (GPP) – ланки одного ланцюга, оскільки кожна займає свій сегмент життєвого циклу продукції і є дуже важливою.

На етапі розробки генерика усі зусилля, в рамках указаних вище практик, направлені на доказ терапевтичної еквівалентності з оригінальним лікарським засобом, який пройшов повний цикл розробки та вивчення. Доказова база по терапевтичній еквівалентності дає змогу забезпечити взаємозамінність лікарських засобів та отримати економічну вигоду.

В США, Великобританії, Німеччині понад 8 з 10, а в Канаді та Нідерландах 7 з 10 рецептів, що виписані, – це рецепти на генерики.

Тільки в 2011 р. за рахунок застосування генеричних лікарських засобів в США було зменшено витрати на 192,8 мільярда доларів США. За 10-ти річний період (2002- 2011) було заощаджено майже 1 трильйон доларів США. У 2015 р. розмір економії збільшився додатково. Частка генериків в загальному обсязі фармацевтичного ринку в країнах-членах Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) за даними за 2013 р. складає в натуральному вираженні – 48%, а в грошовому – 24%. В Європейському союзі (ЄС) підраховали, що якби європейські системи охорони здоров'я не мали можливості в 2014 р. надавати лікування генериками, то витрати ЄС на лікарське забезпечення населення збільшилися б на 100 млрд. євро. На сегмент генеричних препаратів в ЄС припадає 56% рецептурних препаратів, 22% витрат на фармацевтичну продукцію. 75% генеричних препаратів, що споживаються в ЄС, вироблені в країнах – членах союзу, а ринки, що розвиваються за межами ЄС, забезпечують європейським виробникам потенціал для експорту.

Запорукою підтримки і заохочення виробництва генериків є жорстка політика регуляторних органів, що проводиться відносно цих препаратів. У більшості країн для отримання схвалення на маркетинг генерик повинен відповідати встановленим суворим вимогам. До генериків застосовуються ті ж стандарти безпеки та ефективності, як і до решти лікарських препаратів. Вимоги стосуються і таких аспектів, як контроль якості виробництва (відповідність стандартам GMP), інструкцій до ліків, етикетування (маркування) і т.д.

Відповідно до сучасних уявлень «ідеальний» генерик повинен мати аналогічні оригінальному препарату ефективність і безпеку при проведенні фармакотерапії, тобто бути однаковим в терапевтичному плані. Регуляторні органи (Всесвітня

організація охорони здоров'я, Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), Управління з нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) вважають доведеною терапевтичну еквівалентність препарату, якщо обґрунтована фармацевтична еквівалентність / альтернативність і проведено одне з досліджень:

- вивчення біоеквівалентності за участю людини (порівняльне фармакокінетичне дослідження);
- порівняльного дослідження фармакодинаміки за участю людини;
- порівняльних клінічних випробувань;
- тесту розчинення *in vitro*.

Регуляторні вимоги стосовно препаратів зі «старими» молекулами та традиційних лікарських засобів дещо інші, оскільки для цих типів лікарських засобів проводиться менший цикл розробки порівняно з інноваційними та генеричними лікарськими препаратами. Подібні типи лікарських засобів широко представлені і в США, і в ЄС, та займають зовсім іншу нішу в системі медичної допомоги, ніж оригінальні препарати та генерики. Докази їх ефективності базуються переважно на даних літературних джерел та досвіду застосування в клінічній практиці протягом багатьох десятиріч.

Як препарати з добре вивченим медичним застосуванням, так і традиційні лікарські засоби найчастіше відносяться до категорії безрецептурних та використовуються суто короткостроково на етапі долікарняної допомоги для симптоматичної терапії і підвищення якості життя пацієнта. Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням може належати і до категорії рецептурного відпуску. Наприклад, антикоагулянт непрямої дії варфарин, який став відомий в США у 1948 р. В ті часи ще не було впроваджено систему Належних практик (GLP, GCP, GMP, GSP, GPP), тому сьогодні вся доказова база, як для варфарина, так і для інших препаратів з добре вивченим медичним застосуванням, базується лише на досвіді, який відображений в літературних джерелах. Для даного типу лікарських засобів проведення досліджень з доказу їх якості відповідності до сучасних вимог, з однієї сторони, навряд чи є можливим, так як жодна компанія не володіє правом ексклюзивності на молекулу, а з іншої – є недоцільним. Якщо існує достатньо підтверджень ефективності та безпеки таких засобів, вони і досі використовуються в клінічній практиці.

У США передбачені дві процедури допуску рецептурних лікарських засобів на фармацевтичний ринок. Заявник може подати заявку на реєстрацію нового препарату (повне досьє, New Drug Application (NDA)) і заявку на реєстрацію за

скороченою процедурою (Abbreviated New Drug Application (ANDA)). Безрецептурні лікарські засоби отримують допуск на ринок за іншими процедурами державної реєстрації. Існує також окремий механізм для виведення на ринок біопрепаратів.

В ЄС заявки на реєстрацію (реєстраційні досьє) також поділяються на повні та скорочені. Скорочена процедура реєстрації може бути застосована до генеричних лікарських засобів, препаратів з добре вивченим застосуванням, препаратів, що є по суті аналогічними препарату, що вже зареєстрований в країні — члені ЄС). Крім того, особливі вимоги до державної реєстрації висуваються до біологічних лікарських препаратів, радіофармацевтичних, ліків для терапії орфанних захворювань (ліки-сироти, орфанні препарати) та ін. Що стосується традиційних лікарських засобів, до них в ЄС висуваються значно інші регуляторні вимоги відповідно до Регламенту ЄС No 726/2004 та Директиви ЄС 2004/24/ЄС про внесення змін, що стосуються традиційних лікарських фітопрепаратів, в Директиву No 2001/83/ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських препаратів для використання людиною.

Відповідно до положень Регламенту ЄС та Директиви був створений Комітет з традиційних лікарських засобів (HMPC), який є комітетом Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), відповідальним за складання та оцінку наукових даних про традиційні (рослинні) активні речовини, препарати і комбінації для підтримки гармонізації європейського ринку. Діяльність комітету HMPC фокусується на двох основних завданнях:

1. Створення монографій ЄС, що охоплюють терапевтичне використання і безпечні умови загальноприйнятого та/або традиційного застосування для традиційних (рослинних) речовин і препаратів.
2. Складання для ЄС переліку традиційних лікарських активних речовин та їх поєднань для використання в традиційних (рослинних) лікарських засобах.

Монографії традиційних лікарських засобів розділяються на 2 основні класи:

– добре вивчене медичне застосування (звичайна реєстрація як лікарського препарату з добре вивченим медичним застосуванням з використанням літературних посилань, а не на базі повного досьє): лікарські засоби, які продемонстрували достатню ефективність і безпеку на підставі даних літературних джерел. У показаннях до застосування використовуються більш «вагомими» медичні показання, а інструкція таких препаратів мало чим відрізняється

по суті від інструкцій лікарських засобів, доказова база яких ґрунтується на сучасних вимогах. Єдиний момент – це те, що доказова база щодо ефективності таких засобів заснована не на сучасних вимогах до розробки лікарського засобу, а виключно на дослідженнях тривалого досвіду медичного застосування;

– традиційне застосування (спрощена реєстрація): лікарські засоби, які продемонстрували прийнятний профіль безпеки та ймовірну ефективність. В інструкціях для медичного застосування таких препаратів обов'язково вказується, що «лікарський засіб являє собою традиційний лікарський препарат для використання за зазначеними показаннями виключно на основі тривалого використання». Щодо ефективності, то даний тип лікарських засобів в ЄС вважається лікарськими препаратами, ефективність яких значиться ймовірною, а не гарантованою, на базі тих літературних даних, що є в наявності. Оскільки традиційні лікарські препарати в ЄС не підпадають під реімбурсацію та використовуються лише як допоміжна/альтернативна терапія для полегшення симптомів та покращення якості життя до звернення пацієнта до лікаря, то вони мають задовільний профіль безпеки, а вимоги до їх реєстрації спрощені.

Останнім часом в США та ЄС стрімко поширюється ще одна концепція доказовості ефективності та безпеки лікарських засобів – Докази з реальної медичної практики (Real World Evidence, RWE). Робоче визначення RWE – це докази, отримані від будь-яких джерел, які можуть сприяти більш ефективній медико-санітарній допомозі з урахуванням індивідуальних потреб окремих хворих.

RWE можуть бути з різних джерел, наприклад:

– дані, отримані від страхових компаній (інформація щодо сплаченого лікування та його результати);

– дані клінічних випробувань (результати рандомізованих клінічних випробувань);

– дані з реальної клінічної практики (електронні історії хвороби, медичні записи та інформація щодо догляду за пацієнтами);

– аптечні дані (рецептурні замовлення та їх виконання);

– дані від пацієнтів (щоденники пацієнта, інформація безпосередньо з досвіду).

Припущення, яке лежить в основі концепції RWE, – це те, що більша кількість різноманітних даних сприятиме кращим рішенням у сфері охорони здоров'я, зокрема медичної практики. Тобто RWE – це не просто «Великі Дані», а інтеграція різних джерел даних. Надійні RWE дозволять впоратися не тільки із їх зростаючим обсягом, але й інтегрувати різні джерела, такі як клінічні, геномні та соціально-економічні, індивідуальні особливості пацієнта, що значно поліпшить можливості врахування індивідуальних потреб пацієнта.

RWE мають потенціал для підтримки всіх етапів інноваційного процесу медико-санітарної допомоги в США:

– клінічні дослідження: аналіз RWE може значно прискорити генерацію наукових гіпотез, які більш точно «сфокусують» клінічні випробування, в тому числі при розробці дизайну і протоколів рандомізованих клінічних випробувань.

Використання джерел RWE також може значно прискорити набір пацієнтів для клінічних випробувань;

– попереднє схвалення регуляторних органів: аналіз RWE може значно доповнити результати рандомізованих клінічних випробувань даними пацієнтів з урахуванням їх різноманітності (раса, стать тощо), в результаті чого буде досягнуто краще розуміння питань безпечного та ефективного використання інновацій;

– після схвалення (реєстрації): аналіз результатів лікування пацієнтів з використанням інновацій в реальних умовах генерує подальше розуміння безпеки та ефективності лікарського препарату. RWE, що генеруються з довготермінового спостереження результатів лікування пацієнтів, будуть ідентифікувати фактори безпеки, клінічної ефективності та персоналізації лікарської терапії, які важко отримати в умовах відносно нетривалих рандомізованих клінічних випробувань, проведених на досить однорідних групах хворих.

Особливості державної реєстрації в Україні різних типів лікарських засобів та сучасні принципи оцінки їх еквівалентності

Певний час процес державної реєстрації лікарських засобів в Україні включав тільки вивчення хімічної та фармацевтичної еквівалентності, що обумовлено історично сформованими традиціями фармацевтичної практики (проведення якісного, кількісного аналізу препарату і особливостей лікарської форми), і

відображено в фармакопейних статтях і аналітичній нормативній документації на лікарський препарат. Вивчення терапевтичної ефективності лікарських засобів проводилося тільки шляхом порівняльних клінічних випробувань на пацієнтах з відповідною патологією.

Сьогодні в Україні модель державної реєстрації лікарських засобів знаходиться в стадії гармонізації з європейськими та міжнародними нормами. Регуляторні вимоги до реєстрації лікарських засобів, прийняті в Україні, розроблені відповідно до директив ЄС, посібників ЕМЕА, рекомендацій ВООЗ.

Згідно з ними, лікарський препарат у нашій країні можна зареєструвати за повним і скороченим досьє, а для окремих типів лікарських засобів (вакцин, радіофармацевтичних лікарських засобів та прекурсорів, гомеопатичних лікарських засобів, рослинних лікарських засобів та ін.) застосовуються спеціальні вимоги.

Державна реєстрація ліків в Україні регламентується великою кількістю законодавчих актів, постанов, інструкцій і наказів. Проте існує ряд питань, які ще належить вирішити на шляху підвищення якості лікарських засобів. Класичним є приклад реєстрації генериків. За кордоном для реєстрації генерика обов'язковим є проведення дослідження еквівалентності. Порівняльні клінічні дослідження теж можна провести, але вони не виключають проведення обов'язкових досліджень еквівалентності в залежності від форми та типу лікарського засобу. Порівняльні клінічні дослідження теж можна провести, але вони не виключають проведення біоеквівалентності. В Україні вивчення біоеквівалентності, як доказ якості генерика, є найбільш зручним, але не завжди використовується виробником. Констатація факту така, що вітчизняний виробник більш тяжіє до порівняльних клінічних випробувань, які в разі генериків не завжди є доказовими. Крім того, багато препаратів вийшли на ринок до реалізації гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини зі світовими, зокрема європейськими правилами.

Процедура державної експертизи документів, наданих заявниками, і обсяги реєстраційного досьє відрізняється для різних лікарських засобів і залежать від типу останніх (оригінальний, генеричний, біологічний, лікарський засіб з добре вивчений медичним застосуванням, традиційний (рослинний) і т.д.).

Отримання реєстраційного посвідчення на підставі повного (автономного) досьє передбачає надання виробником/заявником, окрім загальної інформації,

результатів власних фармацевтичних випробувань (фізико-хімічних, біологічних або мікробіологічних). Наявність такої інформації підтверджує якість лікарського засобу на етапі виробництва. Згідно із сучасними вимогами доказом якості препарату є дотримання принципів GMP.

Інформація щодо вивчення препарату на доклінічному та клінічному етапі, може містити результати власних доклінічних випробувань (фармакологічних та токсикологічних) і клінічних досліджень, або власних доклінічних випробувань (фармакологічних та токсикологічних) і клінічних досліджень, а також докладні бібліографічні дані або тільки докладні бібліографічні дані про результати доклінічних та/або клінічних досліджень.

У разі оригінального препарату (нової діючої речовини або комбінації відомої та невідомої речовини) реєстраційні матеріали містять результати власних досліджень ефективності та безпеки, адекватно спланованих та проведених у повному обсязі. Іншими словами, це еталон, з яким повинні порівнювати всі копії (генеричні препарати), що виходять на ринок після закінчення терміну патентного захисту на оригінальний препарат. На розробку, клінічні дослідження, виробництво та впровадження такого лікарського препарату на ринок витрачаються значні інтелектуальні та матеріальні ресурси, тому його активні інгредієнти захищаються патентом на певний термін.

Державна реєстрація в Україні лікарського засобу за повним досьє змішаного типу передбачає наявність як докладних бібліографічних даних, так й звіти про доклінічні та/або клінічні дослідження, які проводилися заявником. Такий тип лікарських засобів також належить до оригінальних, оскільки компанія-розробник має певну власну доказову базу відповідно до сучасних вимог з розробки та доказовості цих лікарських препаратів. Відсутність звітів про власні випробування/дослідження та надання замість цього посилань на літературні джерела повинні обґрунтовуватися щодо того, чому надані бібліографічні посилання можуть замінити звіти з досліджень та яким чином представлені матеріали гарантують відповідність реєстраційного досьє загальним вимогам. Оскільки існують відмінності між обсягами проведених власних досліджень, результати яких містяться в повних реєстраційних досьє автономних та змішаного типу, такі лікарські засоби відносяться до одного типу, але до різних підтипів, в рамках цього типу.

До типу оригінальних лікарських засобів відносяться також гібридні лікарські засоби. Гібридним лікарський засіб називається у разі, якщо він не підпадає під

визначення «генеричний лікарський засіб» та не є лікарським засобом за повним досьє (автономним або змішаним), або якщо його біоеквівалентність не може бути продемонстрована дослідженнями біодоступності, або у випадках змін у діючій(их) речовині(ях), терапевтичному використанні, дозуванні, лікарській формі або шляхах введення. Гібридні лікарські засоби відрізняються від генеричних тим, що для їх реєстрації необхідно надати результати певних власних доклінічних досліджень та клінічних випробувань. Таким чином, реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби містять посилання на результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань референтного препарату, доповнених результатами власних досліджень, проведених заявником.

Нова комбінація відомих діючих речовин також вважається оригінальним лікарським засобом. Вивчення фіксованих комбінацій діючих речовин стосовно їх ефективності та безпеки обов'язково включає проведення власних доклінічних випробувань (фармакологічних та токсикологічних) і клінічних досліджень. Відсутність звітів про проведення певних випробувань/досліджень замінюють наданням посилань на літературні джерела. Заявник обов'язково повинен обґрунтовувати, чому надані бібліографічні посилання можуть замінити звіти з досліджень та яким чином представлені матеріали гарантують відповідність реєстраційного досьє загальним вимогам. Доведення ефективності та безпеки даного лікарського препарату буде визначатися обсягом проведених досліджень і ступенем доказовості отриманих результатів. Наприклад, підтвердження біоеквівалентності компонентів комбінації як одного з методів вивчення терапевтичної еквівалентності є вагомим обґрунтуванням відсутності проведення клінічних досліджень в повному обсязі.

Після закінчення терміну дії патенту будь-яка фармацевтична компанія може виробляти свою версію оригінального препарату – генерик. Генеричний препарат – це лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний (інноваційний) препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена відповідними дослідженнями.

Згідно з існуючими вимогами в Україні для виведення генерика на ринок не потрібно проведення його доклінічного вивчення та клінічних досліджень в повному обсязі. Цей тип лікарського засобу передбачає, що реєстраційне досьє містить посилання на реєстраційну інформацію, що міститься у досьє на референтний препарат. Тому створення і вивчення властивостей генериків істотно менш витратне порівняно з оригінальним препаратом, внаслідок чого різниця в їх

ціні становить 80-85%. Оскільки генерики не проходять в повному обсязі клінічних випробувань, велика увага приділяється доведенню відповідності генеричного препарату інноваційному. Тільки в разі впевненості в тому, що вони не поступаються за ефективністю і безпекою оригінальним препаратам можна скористатися економічними перевагами генериків.

Тільки підтвердження фармацевтичної еквівалентності (відповідності активних інгредієнтів і лікарської форми) не достатньо для твердження априорі фармакокінетичної і, тим більше, терапевтичної еквівалентності. Відмінності у допоміжних речовинах та / або процесах виробництва відіграють важливу роль у забезпеченні стабільності та збереженні зовнішнього вигляду продукту, а, отже, відмінності в змісті наповнювачів можуть обумовлювати невідповідність терапевтичної дії та профілю безпеки. Особливої важливості в забезпеченні терапевтичної еквівалентності генерика і, відповідно, взаємозамінності двох препаратів, фармацевтична еквівалентність набуває при виготовленні розчинів для парентерального введення, для пиття, газів, лікарських засобів місцевої дії, інгаляційних, назальних спреїв у формі водних розчинів, вушних та очних водних розчинів, водних розчинів для ректального або вагінального застосування. У даних випадках вивчення біоеквівалентності не передбачено, і якість відтвореного лікарського засобу безпосередньо залежить від якості активної субстанції та відповідальності виробника. Згідно з вимогами ВООЗ виробництво як генеричних, так і оригінальних лікарських препаратів повинно відповідати принципам і правилам GMP. Якість субстанції оцінюється фармакопейними методами. При цьому традиційно проводиться аналіз за трьома основними напрямками: встановлення справжності лікарської речовини, оцінка її чистоти та кількісне визначення. Одним із негативних факторів є те, що субстанції для генериків часто виробляються в країнах, мало доступних для контролю якості активної речовини, а зв'язок постачальників з клієнтами здійснюється через безліч посередників, які можуть мати справу з декількома виробниками однієї й тієї ж субстанції.

Фармацевтично альтернативні препарати відрізняються за лікарською формою (наприклад, таблетки і капсули) і / або за хімічною формою (різні солі, ефіри). Оскільки, солі можуть відрізнятися за своєю здатністю та швидкістю розчинення у воді, тому синтез альтернативних видів солей лікарських засобів є методом оптимізації їх фізико-хімічних властивостей. Однак ці ж властивості визначають, якою мірою ліки затримуються в організмі, а отже, форма солі може вплинути на його фармакокінетику і фармакодинаміку і, як наслідок, на клінічну ефективність. В даний час не існує надійних способів, які дозволили б з точністю прогнозувати, як позначиться зміна виду солі настані активної субстанції та чи зможе вона

призвести до зміни ефективності та безпеки лікарського засобу. Тому для широкого впровадження в практичну діяльність таких генериків необхідні додаткові доклінічні та клінічні випробування.

Вибір методу доказу терапевтичної еквівалентності залежить від фізико-хімічних властивостей активної субстанції, особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки, лікарської форми та ін.

На теперішній час для твердих лікарських форм генериків загально визнаним є підтвердження терапевтичної еквівалентності на основі фармакокінетичної еквівалентності (біоеквівалентності). Однак, як показує практика, навіть за умови доведеної біоеквівалентності оригінального препарату і генерика, їх терапевтична ефективність може відрізнятися. Причиною цього може бути кілька факторів. По-перше, суб'єктом при вивченні біоеквівалентності лікарських засобів в більшості випадків є здорова людина, у якої фармакокінетичні процеси можуть відрізнятися від таких у хворої (особливо при наявності захворювань органів метаболізму та виведення). По-друге, як правило, вивчаються одноразові дози препаратів, а для досягнення терапевтичного ефекту деяких препаратів потрібно багаторазове застосування. По-третє, критерії біоеквівалентності є деякою мірою умовними. Згідно з вимогами окремі показники фармакокінетики можуть відрізнятися до 20%, але це може зіграти вирішальну роль у зниженні безпеки препарату в пацієнтів похилого віку або інших декретованих груп хворих. Тому при виборі генерика можна керуватися тим, що біоеквівалентність лікарських речовин є непрямим підтвердженням їх терапевтичної ефективності.

Вивчення біоеквівалентності як способу доказу терапевтичної еквівалентності не завжди є можливим, а в деяких випадках і зовсім не потрібне. У таких випадках для доказу взаємозамінності препаратів вдаються до проведення порівняльних досліджень фармакодинаміки за участю людини або порівняльних клінічних випробувань. Проведення порівняльних досліджень фармакодинаміки в клініці застосовують тоді, коли фармакодинамічна відповідь легко вимірюється або більш надійна, ніж дані фармакокінетики. Це стосується препаратів, що мають високу індивідуальну варіабельність і біологічних лікарських препаратів, наприклад гормонів, аміноцукрів, початкові рівні яких в організмі пацієнтів можуть значно відрізнятися. Методика досліджень фармакодинаміки обов'язково повинна бути валідована на правильність, точність, відтворюваність і специфічність.

У випадках, коли криві залежності «концентрація – час» не придатні для оцінки еквівалентності двох препаратів, а також відсутні значущі фармакодинамічні

параметри, які можуть бути виміряні, проводять порівняльні клінічні дослідження. Випробовуваними в таких дослідженнях є пацієнти з відповідною патологією, а досліджувані препарати застосовуються курсами. Однак порівняльні клінічні дослідження мають меншу чутливість і можуть потребувати включення значної кількості суб'єктів для досягнення адекватної статистичної потужності. Кількість пацієнтів, включених у дослідження, буде залежати від варіабельності планованих параметрів і допустимого діапазону і зазвичай набагато більша, ніж це потрібно при дослідженні біологічної еквівалентності. Проведення повномасштабних клінічних випробувань значно збільшує вартість і тривалість досліджень, що є не завжди економічно виправданим.

Для лікарських препаратів, які призначені для перорального прийому, проводити порівняльні фармакодинамічні та клінічні дослідження не рекомендовано, якщо для встановлення взаємозамінності можна використовувати фармакокінетичний підхід. Це обумовлено тим, що фармакодинамічні та клінічні кінцеві точки характеризуються більш низькою чутливістю до виявлення різниці між лікарськими препаратами щодо біофармацевтичної якості, вивільнення та абсорбції.

Проведення тесту розчинення *in vitro* також має на меті встановлення терапевтичної еквівалентності між препаратами і служить заміною біоеквівалентності *in vivo*. Метод полягає в доказі еквівалентності на підставі порівняння профілів розчинення досліджуваних препаратів в трьох водних 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 розподіляються на чотири класи відповідно до їх розчинності у водних розчинах і ступеня проникнення через біологічні мембрани:

Клас I – висока розчинність, висока проникність;

Клас II – низька розчинність, проникність;

Клас III – висока розчинність, проникність;

Клас IV – низька розчинність, висока низька низька проникність.

Тест розчинення *in vitro* застосовується тільки до високорозчинних діючих речовин з передбачуваною абсорбцією у людини, які мають широкий терапевтичний

діапазон. Концепція може бути застосована до твердих лікарських форм для прийому всередину з негайним вивільненням і системною дією, в тій же лікарській формі. Для отримання достовірних результатів порівняльні випробування розчинення *in vitro* повинні відповідати фармакопейним стандартам. Проте основним негативним моментом експериментальних досліджень «в пробірці» є те, що не завжди можливо або важко екстраполювати результати такої роботи на живий організм.

З точки зору взаємозамінності оригінального препарату генеричним засобом, ключове значення має те, з яким референтним препаратом проводилося порівняння, – з інноваційним або з іншим генеричним препаратом. Існує така проблема, як «біодрейф». Якщо для наступного генерика у якості референтного препарату буде взято не оригінальний, а такий самий генеричний препарат, і навіть якщо буде доведено біоеквівалентність, не факт, що він буде біоеквівалентним оригінальному, і не факт, що другий генеричний препарат є взаємозамінним з оригінальним препаратом. Порівняння генеричного препарату з іншим генериком у якості референтного проводиться у разі відсутності оригінального препарату (наприклад, компанія – розробник оригінального препарату більш його не виробляє). Відповідно до рекомендацій ВООЗ тільки у такому випадку референтним препаратом може бути інший генеричний препарат – лідер ринку з доведеною ефективністю, безпекою та якістю.

Власник реєстраційного посвідчення зареєстрованого раніше лікарського засобу може дозволити іншому заявнику використовувати свою фармацевтичну документацію, дані доклінічних досліджень та клінічних випробувань, що містяться у реєстраційному досьє, для розгляду інших лікарських засобів, що реєструються з таким самим якісним та кількісним складом діючих речовин та тією самою лікарською формою. Це стосується випадків, коли компанія-виробник здобуває технологічний процес виробництва у власника реєстраційного посвідчення і починає виробництво генеричної версії препарату за ліцензією. У такому випадку якість цього генерика буде залежати від якості використаної субстанції.

Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням – це препарат, медичне застосування активної речовини якого добре вивчено, визнані її ефективність та задовільний ступінь безпеки та минуло не менше 10 років з моменту першого систематичного документованого застосування речовини (речовин) в Україні. Більшість препаратів з цього типу були розроблені та пройшли процедуру державної реєстрації далеко у минулому, тому часто для них неможливо визначити еталонний (оригінальний) препарат, з яким можна було б

провести порівняння. Процедура державної реєстрації лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням спрощена, тому що у якості доказу ефективності та безпеки виробнику досить надати лише докладні бібліографічні посилання на опубліковані наукові дані, що стосуються цієї активної речовини, а не конкретного лікарського засобу. Бібліографічні посилання на інші джерела доказів ефективності та безпеки лікарського препарату (після реєстраційні, епідеміологічні дослідження тощо) можуть бути підтвердженням безпеки та ефективності лікарського препарату за умови, що в реєстраційному досьє чітко пояснено та обґрунтовано використання цих джерел інформації.

Проводити доклінічні та клінічні випробування лікарських засобів, до складу яких входять безпечні речовини, в більшості випадків недоцільно. Однак при певних обставинах проведення доклінічних і клінічних досліджень може бути доцільним навіть для препаратів з добре вивченим медичним застосуванням. Тривалий термін застосування і вивченість лікарської субстанції ще не гарантують безпеку і ефективність лікарського препарату конкретного виробника. Виробник може провести власні доклінічні та / або клінічні дослідження і навести їх результати в реєстраційному досьє. Такі реєстраційні досьє розглядаються як повні досьє змішаного типу (власні дослідження щодо розробки, власні та/або бібліографічні дані щодо безпеки та ефективності). В такому разі ступінь доведеності ефективності та безпеки препарату зростає прямо пропорційно обсягу проведених досліджень.

Традиційні лікарські засоби – ще один тип лікарських засобів. В ЄС під таку категорію підпадають тільки рослинні лікарські засоби, які реєструються за спрощеною процедурою, на відміну від лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням. В Україні до такого типу лікарських засобів належать безрецептурні препарати, які застосовуються у певних концентраціях, призначені для орального, зовнішнього або інгаляційного застосування та використовуються вже протягом 30 років у світі та не менше 10 років в Україні без будь-яких проблем. Офіційного списку традиційних лікарських засобів в Україні не існує. Заявник, який бажає зареєструвати традиційний лікарський засіб на рослинній основі, повинен надати фармацевтичні дані про сировину та бібліографічні або експертні дані, що підтверджують відсутність небажаних реакцій за дотримання вказівок, прописаних в інструкції до препарату.

Рослинне походження сировини для виготовлення лікарського препарату ще не є доказом його безпеки для пацієнта. Якість рослинного препарату визначається не тільки умовами та ареалом зростання (вирощування) рослинної сировини, а й

стандартизацією процесу виробництва із застосуванням сертифікованих технологій на всіх етапах виготовлення фармацевтичної продукції та підтвердженням ефективності та безпеки шляхом проведення багатоцентрових клінічних досліджень. Найкращою ілюстрацією такого підходу до виробництва фітопрепаратів є концепція фітонірингу, яка знаходить все більше прихильників як серед учених, лікарів, фармацевтів, так і серед пацієнтів.

В Україні при державній реєстрації традиційних засобів на підставі аналізу наведених в реєстраційному досьє літературних джерел експертами приймається рішення щодо шкідливості препарату за звичайних умов застосування та доведеності фармакологічних ефектів або ефективності лікарського засобу на підставі досвіду його тривалого застосування. Еквівалентність засобів, створених на основі одних і тих же ботанічних видів лікарських рослин, відносна. Умови та ареал зростання (виращування), а також сорт та підвид лікарських рослин, вміст біологічно активних речовин в яких схильний до коливань, здатні впливати на якість рослинної сировини. Крім цього, рослинна сировина, вирощена в екологічно несприятливій місцевості, може бути забрудненою токсичними для людини полютантами. Незважаючи на сучасні досягнення промисловості в отриманні активних речовин з рослинної сировини, відсутність біохімічної гомогенності рослин, зібраних в дикій природі, не дозволяє створювати однакові фітопрепарати з рослинної сировини, отриманої з різних джерел. Технологія має вирішальне значення для ступеня екстракції, а також складу та концентрації в екстракті біологічно активних речовин, здатних чинити фармакологічний ефект. Тому відносно отриманих на основі одних і тих же ботанічних видів лікарських рослин продуктів різних виробників більш коректним буде термін «фітосиміляр» (фітоподібний).

Результати експериментальних та клінічних досліджень певного фітопрепарату не можуть бути автоматично перенесені на фітопрепарат аналогічного складу, але іншого виробника, тому кожен з рослинних препаратів вимагає всебічного вивчення для забезпечення достатнього рівня доказовості отриманих результатів.

Таким чином, стандартизація на всіх етапах створення фітопрепарату – від виращування до отримання кінцевого продукту є найкращим доказом якості рослинного препарату.

До відтвореного біологічного лікарського засобу також неможливо застосувати поняття «генерик», оскільки діюча речовина такого препарату, на відміну від «класичних» генериків, не в повному обсязі ідентична оригінальній речовині.

Розмір і складність структури молекули діючої речовини, походження та якість сировини, а також характер виробничого процесу не дають можливості відтворити точну копію, а тільки лікарський засіб, подібний до оригінального. Такі відмінності можуть вплинути на ефективність та безпеку біоподібних лікарських засобів, що потребує особливих підходів щодо вирішення питань взаємозамінності.

Тільки препарат, подібність якого доведена відповідними порівняльними доклінічними та клінічними дослідженнями і підтверджена якістю оригінального біотехнологічного процесу, може називатися «біосиміляром». Для проведення досліджень на еквівалентність необхідна наявність затвердженого референтного препарату в якості контролю. Однак внаслідок складності відтворення біологічних препаратів у деяких випадках неможливо чітко визначити еталонний препарат.

У разі реєстрації біологічних лікарських засобів, які не можуть вважатись генериками через специфічність процесу виробництва, застосовуваної сировини, особливостей молекулярної будови та терапевтичної дії та ін., обов'язковим є проведення рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Для відносно простих за будовою і виробничим процесом біологічних препаратів регуляторними органами не вимагається проведення досліджень ефективності їх застосування. Для доведення їх біоеквівалентності оригінальному лікарському засобу достатнім може бути лише надання фармакодинамічних та фармакокінетичних даних.

Розробка класифікації лікарських засобів на підставі їх еквівалентності

Реєстраційне досьє – комплект документів та матеріалів встановленого змісту, на підставі якого регуляторними органами робиться обґрунтований висновок щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу. Таким чином, дані реєстраційного досьє можуть бути використані для визначення типу та взаємозамінності лікарських засобів.

Вид заяви на державну реєстрацію, обраний заявником, визначає тип, до якого належатиме лікарський засіб. Обсяг та вид фармацевтичних, доклінічних та клінічних досліджень, що наведені в реєстраційному досьє з метою підтвердження якості лікарського засобу, будуть характеризувати рівень доказової бази щодо його ефективності та безпеки.

Спираючись на сучасні принципи оцінки еквівалентності лікарських засобів була розроблена їх класифікація, яка заснована на ступені доказовості даних про ефективність та безпеку, що наведені в реєстраційному досьє на лікарський препарат. Створення такої класифікації мало за мету розмежування різних типів лікарських засобів з розбіжним рівнем доказової бази та регуляторними підходами до реєстрації та перереєстрації, а також систематизацію генеричних препаратів за методами доказу еквівалентності.

Основний принцип нової класифікації полягає у тому, що всі лікарські засоби розподілені на 5 кодів в залежності від їх типу:

код А – оригінальний (інноваційний) лікарський засіб;

код В – генеричний лікарський засіб;

код С – лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням та/або традиційний (рослинний) лікарський засіб;

код D – окремі типи лікарських засобів, до яких застосовуються спеціальні вимоги при реєстрації в Україні.

Система підкодів у випадку кодів А, С та D заснована на наявності певного обсягу доклінічних та клінічних досліджень, які проведені власне виробником, або докладних бібліографічних даних про результати доклінічних та/або клінічних досліджень. У випадку коду В система підкодів спрямована на розподілення генеричних препаратів за методами доказу еквівалентності та за вибором референтного препарату.

Таким чином, систематизація препаратів за пропонованою класифікацією дозволить легко зробити висновок про тип лікарських засобів, їх взаємозамінність та здійснити вибір препарату для раціональної терапії.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ПІДСТАВІ ЇХ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Автори: Зупанець І.А., Усенко В.О., Крячок І.В.,

Косяченко К.Л., Савич С.А., Тарасенко О.О.

Therapia № 7-8 (122) 2017

А – Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб

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

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

A.3 *Лікарський засіб з фіксованою комбінацією*

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*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.5.1 Лікарський засіб, фармацевтична еквівалентність / альтернативність якого доведена з оригінальним лікарським засобом

В.5.2 Лікарський засіб, фармацевтична еквівалентність / альтернативність якого доведена з генеричним лікарським засобом

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 традиційного застосування

Д – Окремі типи лікарських засобів, до яких застосовуються спеціальні вимоги при 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 застосовуються спеціальні вимоги при реєстрації в Україні*

Висновок

Для спеціалістів з охорони здоров'я край важливо мати джерела достовірної інформації про лікарські засоби, в тому числі про те, який препарат є оригінальним, який генерик є якісним, а який не може бути альтернативою інноваційному препарату або більш якісному генерику. В Україні інформація про взаємозамінність лікарських засобів практично відсутня або важкодоступна, що робить адекватний вибір препаратів вельми проблематичним, оскільки не можна однозначно рекомендувати споживачеві використання більш дешевого фармацевтичного аналога. Це обумовлює певний суб'єктивізм і навіть випадковість вибору фахівцем конкретного лікарського препарату і залежність цього вибору від варіантів, запропонованих в рамках проведення рекламних кампаній або в рамках прийняття адміністративних рішень.

Поява у фахівців систематизованої та безперервно поновлюваної інформації про альтернативні лікарські засоби дозволила б значно підвищити якість лікування та сприяла збільшенню безпеки фармакотерапії. Необхідно, щоб про якість генериків були обізнані не тільки фахівці, а й кінцевий споживач – пацієнт. Це підвищило б комплайентність, додало пацієнтові впевненості в позитивному прогнозі лікування.

У якості джерела інформації про альтернативність препаратів можна використати матеріали реєстраційного досьє на лікарський засіб. Тип лікарського засобу можна визначити за типом заявки на державну реєстрацію, а наявність/обсяг наведених даних про його ефективність і безпеку засвідчують рівень доказової бази. В методичних рекомендаціях описані принципи визначення взаємозамінності препаратів на підставі наданих виробником/ заявником даних реєстраційного досьє на лікарський засіб. З урахуванням їх розроблено класифікацію лікарських засобів, в якій відокремлені типи засобів з розбіжним рівнем доказової бази та регуляторними підходами до реєстрації та перереєстрації, а також систематизовано генеричні препарати за методами доказу еквівалентності.

Впровадження такої класифікації лікарських засобів у практику охорони здоров'я дасть вкрай необхідну інформацію про взаємозамінність лікарських засобів, яка

стане запорукою побудови раціональної та безпечної терапії в умовах дефіциту фінансових коштів.

Таким чином, класифікація лікарських засобів на основі їх еквівалентності – це не лише важлива інформація щодо взаємозамінності лікарських засобів, а й цінний науковий досвід у контексті визначення ефективності та безпеки препаратів на підставі наведених у реєстраційному досьє даних, що надані виробником/заявником лікарського засобу. Ця класифікація може допомогти у створенні бази даних, де різні категорії лікарських засобів відокремлюватимуться з огляду на різницю у рівні доведення їх ефективності та безпеки.

Перелік рекомендованої літератури

1. Гуреева С. Н. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів / С. Н. Гуреева, О. С. Альбедхани, Т. А. Грошовый // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 38–43.
2. Державний формуляр лікарських засобів. — К.: ЦФК ДЕЦ МОЗ України, 2016. – 1746 с.
3. Класифікація лікарських засобів на підставі їхньої еквівалентності / Зупанець І.А., Усенко В.О., Крячок І.В. та ін. // Therapia. – 2017. – № 7-8 (122). – С. 38-40.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика». – Київ, 2009. – 48 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика». – К., 2009. – 48 с.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – К., 2017. – 72 с.
7. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типове положення про комісії з питань етики / Наказ МОЗУ від 23.09.2009 г. № 690 зі змінами. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: – <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>).
8. Приходько Е. Генерическая замена лекарственных средств. Опыт ЕС, США и Канады / Е. Приходько // Еженедельник «Аптека». – 2016. – № 43 (1064).
9. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

- протягом дії реєстраційного посвідчення / Наказ МОЗУ від 26 серпня 2005 року N 426 зі змінами і доповненнями. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>.
10. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. – 37th edition. – U.S. Department of Health and Human Services, 2017. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
 11. Commission Directive 2003/63/EC. Amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use; Amending the Annex on documentation of medicinal products. – EMA, 2003. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.biosafety.be/PDF/2003_63.pdf.
 12. Comparability of biotechnological/biological products (ICH Topic Q 5 E). – EMA, 2005. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf.
 13. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:050:0044:0059:EN:PDF>.
 14. EMA DIRECTIVE 2004/24/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. – EMA, 2004. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:en:PDF>.
 15. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7 to TRS 937). – WHO, 2006. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf.
 16. Guidance for industry: bioequivalence recommendations for specific products. – U.S. Department of Health and Human Services, 2010. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072872.pdf>.

17. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. – EMA/CHMP/158268/2017. – EMEA, 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа до сайта: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf.
18. Guidance for Organizations Performing in Vivo Bioequivalence Studies. WHO Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 9 [Электронный ресурс]. – Режим доступа до сайта: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22406en/>.
19. Guideline for Good Clinical Practice E6 (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95). – EMA, 2002.
20. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**. – EMEA, 2010. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа до сайта: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
21. Guidelines for Registration of Fixed-dose Combination Medicinal Products (Annex 5, TRS 929). – WHO, 2005. – 49 p.
22. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). – 2nd edition. – WHO, 2011. – 148 p.
23. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability (Annex 5, TRS 992). – WHO, 2015. – 54 p.
24. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). – EMA, 2001. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа до сайта: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003008.pdf.
25. Oral health epidemiology: principles and practice / Amit Chattopadhyay. – Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publishers. – 2011. – 454 p.