

К дискуссии о доклинических исследованиях: взгляд производителя

Появление приказа МЗ Украины от 14.12.2009 г. № 944 «Об утверждении Порядка проведения доклинического изучения лекарственных средств и экспертизы материалов доклинического изучения лекарственных средств» (далее — Порядок) (см. «Еженедельник АПТЕКА» № 8 (729) от 1 марта 2010 г.) всколыхнуло фармацевтическую общественность. За короткое время на страницах нашего издания уже успели высказаться по этому поводу юрист (Горбатенко А.А., ЮК «Правовой альянс» там же), ученые (Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» — см. «Еженедельник АПТЕКА» № 9 (730) от 8 марта 2010 г.), представитель регуляторного крыла и группы разработчиков документа (Коваленко В.Н., ГП «Государственный фармакологический центр» (ГФЦ) МЗ Украины — см. «Еженедельник АПТЕКА» № 11 (732) от 22 марта 2010 г.). Пути гармонизации неисповедимы. Очевидно, пристальное внимание к теме обусловлено прежде всего тем, что на ранних стадиях создания лекарства закладывается базисная платформа приемлемости препарата при его использовании у человека, — вершина пирамиды, к которой сходятся под прямым углом инь и янь безопасности с эффективностью, возмущенные, в свою очередь, на трех китах: фармакодинамике, фармакокинетики и токсичности. Именно в этой зоне залегает великий барьерный каньон, главный коллекторный фильтр системы отсева потенциально опасных лекарственных разработок, — следовательно, краеугольный камень и отправная точка всей многосложной системы обеспечения качества лекарств. На всех же последующих ее этапах — от фармацевтической разработки до предрегистрационных клинических испытаний и далее вплоть до мониторинга в постмаркетинговый период — лишь еще и еще раз подтверждают (дополняют, отшлифовывают, валидируют) данные о безопасности и эффективности. Сколь же «многонахлестно» прочен и незыблемо устойчив должен быть этот фундамент?! Как оборуодует его международное сообщество и какого галса придерживается на этом пути Украина? Время выслушать веское мнение отечественного производителя: наш собеседник — **Сергей Владимирович Сур**, директор по исследованиям и разработкам корпорации «Артериум», доктор фармацевтических наук, эксперт ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов и Международной Фармакопее.



— Я бы оценил выход этого приказа позитивно, поскольку по сравнению с предыдущим текстом, утвержденным приказом МЗ Украины от 01.11.2001 г. № 441, в новый Порядок внесено ряд прогрессивных новшеств. В то же время важно понимать, что новый Порядок имеет ряд

недостатков и не в полной мере отражает современные подходы и требования к организации доклинических исследований, существующие в развитых странах, входящих в регионы ИСН. Это неудивительно, так как за 9 лет, прошедших с даты появления предыдущего Порядка, в развитых странах были созданы десятки регуляторных документов по вопросам доклинических исследований лекарств. Думаю, мы должны быть благодарны Н.А. Ляпунову и Е.П. Безуглой за их замечания и предложения, которые будут очень полезны при подготовке следующей редакции Порядка. Но поскольку в Украине планируется очень мало разработок оригинальных лекарственных препаратов или новых комбинированных лекарственных средств, для которых необходимо проводить широкомасштабные доклинические исследования, можно предположить, что указанный Порядок не будет оказывать существенного влияния на развитие фармацевтического рынка.

Исторически, когда в начале 1990-х годов в Украине возникла острая потребность насыщения опустевшего внутреннего рынка недорогими препаратами отечественного производства, активно стали разрабатываться и внедряться украинские генерики. При этом у украинских регуляторных органов и производителей не было достаточно опыта и знаний международных подходов к разработке и оценке генерических препаратов, поэтому их эффективность и безопасность стали оценивать по результатам ограниченных доклинических и клинических исследований. Со временем стала понятна бессмысленность таких исследований, когда один и тот же препарат десятков производителей (например таблетки аскорбиновой кислоты, диклофенака натрия, изотонический раствор натрия хлорида и др.) оценивали в доклинических и клинических исследованиях. Естественно, в ходе таких исследований подтверждались данные эффективности и безопасности относительно таких препаратов, известные уже десятки лет.

По мере накопления опыта и знаний в последние несколько лет в Украине были внедрены современные рекомендации ВОЗ по разработке, производству и регистрации многоисточниковых (генерических) лекарственных средств.* При этом была реализована одна из основных идей концепции генериков ВОЗ — о том, что для генерического лекарства должна быть доказана его биоэквивалентность. В рамках этой концепции был принят подход, согласно которому для генерического препарата, состав и лекарственная форма которого аналогичны оригинальному инновационному препарату, нет смысла проводить доклинические исследования его эффективности и безопасности (даже частично), которые проводились при разработке оригинального лекарственного средства. Причем в ряде случаев (инъекционные лекарственные препараты, водные растворы для перорального применения, медицинские газы и др.) было при-

знано, что не нужно проведение сравнительных клинических исследований, достаточно было доказать так называемую фармацевтическую эквивалентность состава и соответствие требований спецификаций качества оригинального и генерического препаратов.

Этот подход был также реализован для таблеток, капсул и суспензий для перорального применения, если активное вещество этих препаратов можно было отнести к 1, 3 или иногда 2-му классу Биофармацевтической классификационной системы ВОЗ**, если было подтверждено подобие профилей растворения генерического и оригинального препаратов в условиях *in vitro*. Однако из любых правил есть исключения. Генерические препараты местного несистемного действия (мази, кремы и др.) не могут быть оценены, как большинство генериков других лекарственных форм. Поэтому их биоэквивалентность руководства Европейского Союза рекомендуют доказывать другими способами, в частности путем клинических исследований, а в некоторых случаях — доклинических.

Таким образом, экспертам украинских регуляторных органов важно помнить об этих нюансах в текущей работе и отразить их в последующих редакциях Порядка. Наверное, все понимают, что у регуляторных органов и производителей в Украине нет такого опыта, информационных и финансовых ресурсов, как у их коллег из развитых стран. И наиболее эффективный путь внедрения современных требований к разработке, исследованиям, производству лекарственных средств для обеспечения населения страны эффективными, безопасными, качественными и доступными лекарствами, — а украинских предприятий конкурентоспособными технологиями и знаниями, — это внедрение современных международных стандартов.

Со своей стороны ведущие украинские производители отдают себе отчет в том, что национальные регуляторные требования пока отстают от международных (существующих на перспективных для них рынках и активно внедряемых на рынках СНГ), — поэтому сами начинают в своих новых разработках ориентироваться на международные стандарты, понимая, что рано или поздно они будут внедрены и в Украине. Так, регистрационные досье большинства новых продуктов ведущих украинских предприятий оформляются в международном формате общего технического документа (Common Technical Document — CTD), стандартом разработки лекарственных средств стало использование требований текущих редакций ведущих фармакопей (европейской, британской, США), даже если таких требований еще нет в Государственной Фармакопее Украины. При этом в Украине, на наш взгляд, формат CTD для регистрационного досье достаточно подробно описан в действующих нормативных документах, а знания по его наполнению украинские специалисты активно стараются получить на различных, в том числе международных, семинарах по этому вопросу. ■

Пресс-служба «Еженедельника АПТЕКА»

* «Еженедельник АПТЕКА» № 31 (502) от 15 августа 2005 г.; www.apteka.ua/article/1974 — «Выдача разрешений на маркетинг лекарственных препаратов с акцентом на многоисточниковые (генерические) препараты» (ВОЗ, 1999).

** «Еженедельник АПТЕКА» № 33 (604) от 27 августа 2007 г.; www.apteka.ua/article/5259 — «Изменение процедуры подготовки досье на генерики и их регистрации» (Чумак В.Т., ГФЦ МЗ Украины).

В продолжение темы...

Поддержал дискуссию о доклинических исследованиях еще один представитель отечественного производителя — **Виктор Маргитич**, доктор медицинских наук, медицинский директор ОАО «Фармак». Компания имеет уникальный для нашей страны опыт вывода своего продукта на европейские рынки — знаковым событием не только для ОАО «Фармак», но и для всей украинской фармы стало осуществление поставки рентгеноконтрастного препарата Маг-негита в большинство стран Евросоюза, а автор руководил проектами по развитию лекарственных средств, которые получили положительную оценку регуляторных органов стран — членов ЕС. В контексте нашей дискуссии такой опыт дает возможность взглянуть на вопрос с практической точки зрения.



Не вызывает сомнений тот факт, что разработка регуляторных норм развития и обращения лекарственных средств является достаточно сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода и активного взаимодействия заинтересованных

сторон, — регуляторного органа, научно-исследовательских учреждений и фармпроизводителей. В странах с хорошо развитым фармацевтическим рынком в течение многих лет происходит постоянный процесс создания новых и совершенствования существующих регуляторных норм. Нет ничего удивительного в том, что в период динамического развития фармацевтического рынка в Украине также происходит совершенствование соответствующей регуляторной базы. На этот раз оно коснулось порядка проведения доклинических исследований и их экспертизы (см. приказ МЗ Украины от 14.12.2009 г. № 944 «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів»).

Публикация приказа на страницах авторитетного издания «Еженедельник АПТЕКА» вызвала активную дискуссию в среде ученых и экспертов ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины. Предлагаю вашему вниманию попытку рассмотреть некоторые аспекты практического осуществления доклинических исследований в ЕС.

Не секрет, что созвездие директив, руководящих принципов, национальных законов, подзаконных актов обеспечивает слаженное функционирование фармацевтической отрасли в ЕС. Эти документы не рождаются в кабинетах чиновников — они являются плодом продолжительного, конструктивного диалога заинтересованных сторон: регуляторов, ученых и фармпроизводителей. В ходе плодотворной дискуссии принимается взвешенный регуляторный документ, служащий важным регулятором обращения лекарственных средств.

В результате создаются необходимые предпосылки для обеспечения населения более эффективными и безопасными лекарственными средствами, стимулирования инновационной деятельности фармацевтических компаний (к сожалению, в этом отношении ЕС уступает США), создания оптимальных условий для ценовой конкуренции с целью уменьшения расходов общественной системы здравоохранения. Конечно, некоторые цели, на первый взгляд, являются взаимоисключающими. Например, если государство принимает стратегическое решение стимулировать инновационную деятельность, то оно должно согласиться с тем, что издержки общественной системы здравоохранения неизбежно увеличатся.

В случае если ставится цель уменьшить расходы на покрытие стоимости лекарственных средств, то, безусловно, предпочтение будет отведено более доступным по цене генерикам. Ведь в случае разработки оригинального препарата необходимо осуществить полную программу химико-фармацевтических, доклинических и клинических исследований, а в случае генериков — лишь химико-фармацевтических, а также привести доказательства биодоступности/биоэквивалентности. Нет никакой нужды проводить доклинические исследования генериков. В принципе, поскольку в дискуссии на страницах уважаемого еженедельника был поднят вопрос о проведении доклинических исследований генериков, было бы любопытно узнать названия хотя бы некоторых генериков, которые были подвергнуты доклиническому изучению по требованию регуляторного органа ЕС. Общеизвестно, одним из важных преимуществ сокращенной заявки является уменьшение издержек на развитие генерика за счет отказа от проведения доклинических исследований, и как следствие, — снижение рыночной стоимости препарата.

Грамотно составленная программа доклинического изучения, которая затем надлежащим образом реализована, является тем доказательным материалом, на основании которого эксперты (не только регуляторного органа) будут в конечном счете принимать важное ре-

шение о возможности проведения клинических испытаний. Поэтому программа доклинического исследования должна иметь глубокое научное обоснование.

Спонсор должен убедиться, что он поручил доклинические исследования квалифицированным экспертам. Почему бы спонсору не изучить автобиографию исследователей, оценить уровень их профессиональной подготовки, изучить перечень научных публикаций, особенно в рецензируемых англоязычных научных изданиях с хорошим импакт-фактором. Следует также убедиться в том, что они хорошо осведомлены о регуляторных требованиях и принципах GLP. Нелишне будет оценить и их приверженность утвержденному в рамках проекта графику выполнения исследований. Очень важное обстоятельство, на которое следует обратить внимание, — некоторые доклинические исследования должны быть выполнены в условиях GLP (например токсикологические, фармакокинетические, токсико-кинетические), в то время как другие — нет.

Что делать? Прежде всего, расширить диалог экспертов украинского регуляторного органа и научно-исследовательских учреждений и производителей

В случае если есть необходимость провести доклиническое исследование в соответствии с требованиями GLP, следует убедиться, что соответствующая лаборатория уже сертифицирована экспертами соответствующего регуляторного органа страны — члена ЕС на тот или иной вид доклинического исследования и что срок действия сертификата не истек. Впрочем, фармацевтическая компания должна располагать собственными человеческими ресурсами, способными профессионально сформулировать специальные требования к проведению доклинического испытания новой молекулы.

Полагаю, следует задать сакраментальный вопрос: возможно ли в Украине провести доклинические исследования, выполнив все требования приказа и соответствующих европейских регуляторных документов? Ведь если ответ положительный, то тогда для украинских компаний открывается широкая дверь на хорошо регулируемые рынки мира. Досадно, что в данный момент, кажется, невозможно ответить утвердительно на поставленный вопрос.

При наличии мощного научного потенциала, весомых достижений в области фармакологии, токсикологии и других прикладных дисциплин в нашей стране все еще ощущается дефицит конкурентоспособных учреждений, располагающих современными вивариями и лабораториями, сертифицированными на соответствие требованиям GLP.

Что делать? Прежде всего, расширить диалог экспертов украинского регуляторного органа и научно-исследовательских учреждений и производителей. Активизировать сотрудничество с международными экспертами в рамках таких авторитетных организаций, как Информационная ассоциация по лекарственным средствам (Drug Information Association), Европейская ассоциация производителей генерических препаратов (European Generic medicines Association) и др. На правительственном уровне договориться о статусе наблюдателя Украины в Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency), а также пригласить экспертов из ЕС для осуществления всеобъемлющей гармонизации с европейскими регуляторными нормами. Осуществить стажировку фармакологов и токсикологов, а также ученых смежных специальностей в ведущих научных учреждениях мира.

Такой комплексный подход в конечном итоге обеспечит стране не только гармонизированные регуляторные документы, но и возможность осуществить давнюю мечту украинского фармпроизводителя — вывести на перспективные рынки ЕС препараты собственного производства. ■

Пресс-служба
«Еженедельника АПТЕКА»,
фото Любови Столяр