

Актуальні питання: подібність та відмінність понять «генеричність», «біоеквівалентність», «взаємозамінність».

Надія Жукова

Начальник Управління експертизи матеріалів з біоеквівалентності

Державний експертний центр МОЗ України

Генеричний лікарський засіб (генерик)

Генеричним лікарським засобом є лікарський засіб, що має

- такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і
- таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб,
- та чия **біоеквівалентність** з референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності

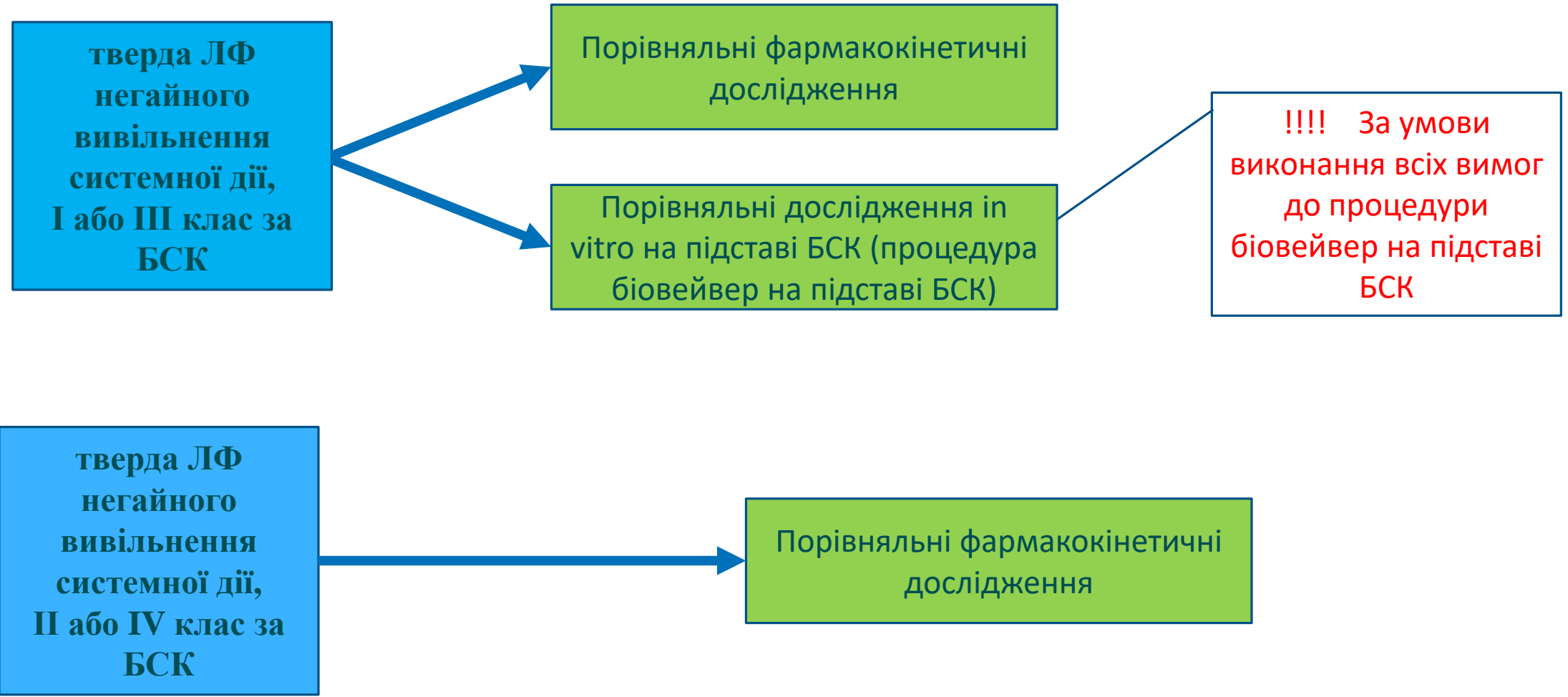
Основні положення

- Різні солі, прості та складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважаються тією ж діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються за властивостями з точки зору безпеки та/або ефективності. **!!! Повинна бути інформація**
- Різні лікарські форми негайного вивільнення орального застосування можуть розглядатися як одна й та ж сама лікарська форма
- Дослідження біоеквівалентності не вимагаються, якщо доведено відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, зазначеним у відповідних детальних Настановах.

Приклади вимог до доказу еквівалентності чи біоеквівалентності в залежності від ЛФ та властивостей ДР

	фармацевтична еквівалентність	біоеквівалентність		порівняльні фармакодинамічні дослідження	порівняльні клінічні дослідження	порівняльні дослідження in vitro
		порівняльні фармакокінетичні дослідження	біолейвер за БСК			
тверда ЛФ негайного вивільнення системної дії, I або III клас за БСК	недостатньо	достатньо	достатньо	недостатньо	недостатньо	недостатньо
тверда ЛФ негайного вивільнення системної дії, II або IV клас за БСК	недостатньо	достатньо	недостатньо	недостатньо	недостатньо	недостатньо
тверда ЛФ модифікованого вивільнення системної дії	недостатньо	достатньо	недостатньо	недостатньо	недостатньо	недостатньо
пероральні розчини	достатньо	достатньо при невиконанні вимог щодо фармацевтичної еквівалентності	недостатньо	недостатньо	недостатньо	недостатньо
інгалятори	перший крок - достатньо при виконанні вимог до інгаляторів	другий крок - достатньо при виконанні вимог до інгаляторів	недостатньо	недостатньо	третій крок - достатньо при виконанні вимог до інгаляторів	недостатньо

Приклади вимог до доказу еквівалентності чи біоеквівалентності в залежності від ЛФ та властивостей ДР



Memantine film-coated tablets 5, 10, 15 and 20 mg, oral solution 5 mg product-specific bioequivalence guidance

Disclaimer:

This guidance should not be understood as being legally enforceable and is without prejudice to the need to ensure that the data submitted in support of a marketing authorisation application complies with the appropriate scientific, regulatory and legal requirements.

Requirements for bioequivalence demonstration (PKWP)*

BCS Classification**	BCS Class: <input checked="" type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> neither of the two Background: memantine is a high solubility compound with complete absorption.
Bioequivalence study design <i>in case a BCS biowaiver is not feasible or applied</i>	single dose cross-over healthy volunteers <input checked="" type="checkbox"/> fasting <input type="checkbox"/> fed <input type="checkbox"/> both <input type="checkbox"/> either fasting or fed

** This tentative BCS classification of the drug substance serves to define whether *in vivo* studies seems to be mandatory (BCS class II and IV) or, on the contrary, (BCS Class I and III) the Applicant may choose between two options: *in vivo* approach or *in vitro* approach based on a BCS biowaiver. In this latter case, the BCS classification of the drug substance should be confirmed by the Applicant at the time of submission based on available data (solubility experiments, literature, etc.). However, a BCS-based biowaiver might not be feasible due to product specific characteristics despite the drug substance being BCS class I or III (e.g. *in vitro* dissolution being less than 85 % within 15 min (BCS class III) or 30 min (BCS class I) either for test or reference, or unacceptable differences in the excipient composition).|

Приклади вимог до доказу еквівалентності чи біоеквівалентності в залежності від ЛФ та властивостей ДР

Пероральні розчини

Фармацевтична еквівалентність

!!!! За умови виконання всіх вимог до фарм.екв.

В разі невиконання вимог до фарм.екв.

Порівняльні фармакокінетичні дослідження

Парентеральні розчини

Фармацевтична еквівалентність

!!!! За умови виконання всіх вимог до фарм.екв.

В разі невиконання вимог до фарм.екв.

Порівняльні фармакокінетичні дослідження

- Генеричний препарат це завжди копія оригінального/референтного препарату.
- Вибір підходу до доказу БЕ/генеричності залежить від властивостей ДР та ЛФ.
- Генеричність та біоеквівалентність це тотожні поняття.
- Один генерик не є копією іншого генерика.
- Порівнюють завжди генерик і оригінальний/референтний препарат.

Приклад, Apixaban film-coated tablet 2.5 and 5 mg

EMA

Requirements for bioequivalence demonstration (PKWP)*

<p>BCS Classification**</p>	<p>BCS Class: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> Neither of the two</p> <p>Background: Apixaban is a compound with incomplete absorption not allow its BCS classification. If the applicant generates the solu according to the BCS criteria as highly soluble, apixaban could be BCS-based biowaiver could be applicable.</p>
<p>Bioequivalence study design <i>in case a BCS biowaiver is not feasible or applied</i></p>	<p>single dose</p> <p>cross-over</p> <hr/> <p>healthy volunteers</p> <hr/> <p><input checked="" type="checkbox"/> fasting <input type="checkbox"/> fed <input type="checkbox"/> both <input type="checkbox"/> either fasting or fed</p> <hr/> <p>Strength: 5 mg</p>

FDA

Active Ingredient: Apixaban

Dosage Form; Route: Tablet; oral

Recommended Studies: Two studies

- Type of study: Fasting
 Design: Single-dose, 2-way, crossover in vivo
 Strength: 5 mg
 Subjects: Healthy males and non-pregnant females

Additional comments: All subjects should be tested partial thromboplastin time (aPTT), and creatinine c results should be within normal range, and the CrCl mL/min for all subjects before dosing in order to pre bleeding.

- Type of study: Fed
 Design: Single-dose, 2-way, crossover in vivo
 Strength: 5 mg
 Subjects: Healthy males and non-pregnant females
 Additional comments: Same as comments above

WHO - Quality Assurance of Medicines Terminology Database - List of Terms and related guideline

Взаємозамінний лікарський засіб – це терапевтично еквівалентний до референтного лікарського засобу та який може замінювати його у медичній практиці

Title 21 of the Code of Federal Regulations (CFR) - Applications for fda approval to market a new drug

*Терапевтичні еквіваленти - це **затверджені лікарські препарати**, які є фармацевтичними еквівалентами, для яких було продемонстровано біоеквівалентність, і, як очікується, вони матимуть такий же клінічний ефект та профіль безпеки при введенні пацієнтам в умовах, зазначених у маркуванні.*

Принципи визначення генеричної заміни лікарських засобів в різних країнах світу

Держава	Код доказу еквівалентності		Список замінних ЛЗ		Відмітка щодо відшкодування вартості ЛЗ
	Наявність	Принципи кодування	Наявність	Критерії включення до списку	
Фінляндія	ні	відсутні	так	реєстрація відповідно до сучасних регуляторних вимог	ні
Швеція	ні	відсутні	так	реєстрація відповідно до сучасних регуляторних вимог	ні
Данія	ні	відсутні	так	реєстрація відповідно до сучасних регуляторних вимог	так
Франція	ні	відсутні	так	реєстрація відповідно до сучасних регуляторних вимог	ні
Ірландія	ні	відсутні	так	реєстрація відповідно до сучасних регуляторних вимог	ні
Норвегія	ні	відсутні	ні	відсутні	так
Латвія	ні	відсутні	ні	відсутні	так
Естонія	ні	відсутні	ні	відсутні	так
Словаччина	ні	відсутні	ні	відсутні	ні
Словенія	ні	відсутні	ні	відсутні	так
Польща	ні	відсутні	ні	відсутні	ні
Нідерланди	ні	відсутні	ні	відсутні	ні
Іспанія	ні	відсутні	ні	відсутні	ні
Білорусь	ні	відсутні	ні	відсутні	ні
Бельгія	ні	відсутні	ні	відсутні	ні
США	ні	реєстрація до чи після 1984 року та інформація щодо типу ЛФ	ні	відсутні	ні

ЛЗ, які, як правило, не включають до заміни

Наприклад,

препарати варварину,

серцеві глікозиди,

антиаритмічні препарати,

протиепілептичні препарати

імуносупресанти

біоподібні ЛЗ

.....

Дякую за увагу!