

Экспертная оценка результатов клинических исследований при регистрации лекарственных средств в Республике Беларусь

Юргель Людмила Алексеевна

Главный специалист отдела экспертизы лекарственных средств Республиканской клинико-фармакологической лаборатории, РУП «ЦЭИЗ», Минск, Республика Беларусь

Одним из видов деятельности Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (РУП «ЦЭИЗ») является осуществление комплекса работ по подготовке и экспертизе документации для государственной регистрации/подтверждения регистрации лекарственных препаратов (ЛП). Анализ и оценка клинико-фармакологического раздела регистрационного досье на лекарственные препараты проводится в отделе экспертизы лекарственных средств - структурном подразделении Республиканской клинико-фармакологической лаборатории. При оценке представленных результатов клинических испытаний специалисты отдела регулярно встречаются с ошибками разной степени значимости. Описание некоторых из наиболее часто встречающихся ошибок и рекомендации по их избежанию стали основой этого доклада.

Особенности проведения клинико-фармакологической экспертизы

- При подаче документального подтверждения проведения клинического исследования (отчета) требуется представление первичной документации
- Достаточно новым является то, что часто проводится повторная статистическая обработка представленных данных
- Эксперт-фармаколог имеет возможность обратиться к химику-аналитику за специализированной оценкой аналитического отчета
- При наличии доступных релевантных источников или предшествующей регистрации в Республике Беларусь ЛП с таким же МНН, выполняется сравнительный анализ с результатами проведенных ранее биоэквивалентных (БЭ) исследований
- При наличии сомнений в правильности проведения исследований или достоверности представленных результатов рекомендуется инспекционная проверка клинической базы.

Следует отметить, что такие инспекции действительно проводятся, имеются и отрицательные заключения. Так, при проверке клинической и аналитической базы исследовательского центра в Индии были выявлены многочисленные нарушения требований международного стандарта GCP. Результаты всех биоэквивалентных испытаний, проведенных на указанной исследовательской базе до даты проверки, в настоящее время рассматриваются как сомнительные и в ряде случаев заявителям, проводившим там испытания биоэквивалентности, было отказано в регистрации лекарственного препарата.

- Экспертная оценка является открытой, понятной заявителю и аргументированной: все мнения и выводы специалист сопровождает ссылками на нормативные документы, релевантные источники, например сайты национальных агентств стран с хорошо отрегулированной системой регистрации и фармаконадзора.

Общим направлением в развитии фармацевтической промышленности для Республики Беларусь (РБ) и Российской Федерации является импортозамещение с целевой установкой на увеличение доли отечественной продукции $\geq 50\%$. Согласно Государственному реестру лекарственных средств Республики Беларусь по состоянию на май 2017 г, наибольшая доля (около 49%) принадлежит лекарственным препаратам, произведенным в странах Балтии и дальнего зарубежья, доля отечественных (белорусских) продуктов – почти 35%, около 7 % в Госреестре занимают лекарственные препараты российских

фармпроизводителей. Активность белорусских производителей в последние годы значительно выросла, хотя поставленная цель еще не достигнута. Если проанализировать Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь с позиции «оригинальный/воспроизведенный лекарственный препарат», то неоспоримое лидерство за генериками, их доля составляет 76,2%, из которых половина - ЛП белорусских производителей. Очевидно, что среди представляемых эксперту-фармакологу клинических исследований преобладают исследования биоэквивалентности.

Общеизвестно, что исследование БЭ можно провести всегда, будут только варьировать конечные точки: в условиях *in vivo* - фармакокинетические (ФК-), фармакодинамические (ФД-), клинические или могут быть выполнены исследования в условиях *in vitro*. Наиболее предпочитаемым видом исследований по рекомендациям ведущих национальных агентств (FDA, EMA) а также ЕАЭС, являются сравнительные ФК-исследования.

Общие ошибки (не зависящие от вида испытаний)

Исходя из опыта экспертной оценки, ряда ошибок на этапе регистрации можно избежать, уделив достаточно внимания и времени сбору имеющейся научной информации и доклиническим исследованиям на предшествующем этапе.

К относительно частым можно отнести ошибки в оформлении отчетной документации: отсутствие дат и/или подписей в отчетах, представление конфиденциальной информации о пациентах в индивидуальных регистрационных картах, отсутствие объяснений причин выбытия участников, недостаточно полная оценка данных, касающихся безопасности применения ЛП, некорректное представление исправлений в ответ на замечания, отсутствие первичной документации и отчетов о валидации методики. Перечисленные ошибки, несомненно, имеют разную степень критичности: некоторые могут быть устранены, а некоторые не позволяют принять представленные результаты.

Иногда выявляются признаки фальсификации документов. Случай из практики: в ответ на замечания по отчету о сравнительных исследованиях кинетики растворения, заявитель (из страны дальнего зарубежья) представил другой отчет, с исправленными условиями проведения растворения, но с теми же датами и идентичными данными растворения в таблицах. Некорректное обращение с документами вызвало сомнение в правильности проведения исследования, в результате было рекомендовано проведение сравнительных исследований кинетики растворения независимой лабораторией на территории Республики Беларусь.

Частые ошибки в проведении и интерпретации представляемых данных исследований биоэквивалентности

- Сбор информации об имеющихся подходах (в мире) к регистрации ЛП с данным МНН, нормативных требованиях и необходимости подтверждения биоэквивалентности

Иллюстрацией может служить пример отказа в регистрации лекарственного препарата, МНН: Кальцитриол. Заявителем не были учтены особенности перечня показаний и наличие в доступе информации о процедуре регистрации в странах Европы (Public assessment report), досье было представлено на регистрацию без проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*.

- Непропорциональность состава таблеток при наличии линейки дозировок

Пример: была подтверждена биоэквивалентность лекарственного препарата в одной из дозировок (атипичный нейролептик) по результатам исследований в условиях *in vivo*, формально также доказано сходство профилей растворения двух дозировок при проведении теста сравнительной кинетики растворения. Но условия «биоверификации» нельзя было считать выполненными из-за непропорциональности состава линейки дозировок.

После разработки нового состава дополнительной дозировки было повторно подано досье на государственную регистрацию.

- Отсутствие сравнительных исследований кинетики растворения *in vitro*, проведенных в поддержку испытаний биоэквивалентности

Пример: в Постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь N 52 от 8 мая 2009 г. (в ред. постановлений Минздрава от 20.11.2009 N 129, от 13.09.2010 N 124, от 17.04.2015 N 52) указано, что отчет об изучении биодоступности (биоэквивалентности) для генерических лекарственных препаратов отечественного производства должен сопровождаться тестом сравнительной кинетики растворения (ТСКР). При отсутствии ТСКР заявитель получит замечание с требованием представить отчет об исследовании при обязательном условии использования той же серии испытуемого ЛП, что и в исследованиях БЭ.

Требование о выполнении ТСКР распространяется не только на отечественных производителей и ошибки в проведении могут сказаться на итоговом заключении. Яркий пример тому из практики: при положительной оценке результатов исследования биоэквивалентности эксперт отметил, что для исследования БЭ и ТСКР использовались разные серии лекарственных препаратов. Для подтверждения данных, представленных в отчете и оценки соответствия проведенных клинических испытаний требованиям Надлежащей клинической практики (GCP), экспертом было рекомендовано проведение инспектирования клинической базы в Индии, о результатах и последствиях которого упоминалось выше.

- Ошибки в выборе дизайна и общей продолжительности наблюдения

Пример: согласно нормативным требованиям и особенностям фармакокинетики, исследование на пациентах, проходивших 5-дневный курс лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза, должно было быть выполнено в условиях стационарного состояния с приемом множественных доз. Вместо этого был выполнен забор крови в первые сутки, с общей продолжительностью 24 часа, при периоде полувыведения 20 ч (т.е. меньше $4 t_{1/2}$). Из-за неправильного выбора дизайна исследования и общей продолжительности отбора проб результаты не могли считаться достоверными, биоэквивалентность не была признана доказанной.

- Ошибки при статистической обработке данных

Весь спектр ошибок сложно представить, особенно в развернутом виде. К существенным ошибкам относятся: отклонение от процедуры статистической обработки, оговоренной в протоколе, игнорирование необходимости поправки на множественность сравнений (корректировки α) при двухэтапном или репликативном дизайне, отсутствие коррекции фонового уровня эндогенной субстанции, учет не всех необходимых факторов при проведении дисперсионного анализа. В отношении последнего замечания в документе ЕАЭС отмечено: «Статистический анализ должен принимать во внимание источники вариабельности, способные повлиять на изучаемую переменную. В такой модели дисперсионного анализа принято использовать такие факторы, как последовательность, субъект последовательности, период и лекарственный препарат».

- Прочтение и интерпретация руководящих документов

Категорию ошибок, связанных с вырыванием из контекста и игнорированием важных условий можно назвать краеугольным камнем недопонимания и споров между заявителями и экспертными организациями. Например, то, что определения «нецелесообразность проведения исследований биоэквивалентности» и «невозможность и отсутствие необходимости» не всегда тождественны. Так, для назальных спреев и ингаляционных препаратов, в случае несоблюдения ряда условий (приготовлены в виде водных растворов, используются с помощью практически одинаковых приспособлений

или без них), могут назначаться исследования, включая исследования биоэквивалентности.

В Республике Беларусь в настоящее время основы экспертизы ЛП для ингаляций, предназначенных для лечения БА и ХОБЛ, базируются на признанных подходах EMA, FDA, Health Canada (например, назальные аэрозоли), TGA и ANVISA, а также требованиях Государственной фармакопеи Республики Беларусь. По нашему мнению, национальные нормативные документы необходимо читать параллельно с руководствами и директивами, доступными на веб-сайте European Medicines Agency: Руководство по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов (EMA/CHMP/QWP/49313/2005), Руководство по требованиям к клинической документации на оральные ингаляционные препараты (ОИП), включая требования к демонстрации терапевтической эквивалентности между двумя ингаляционными препаратами для использования при лечении астмы и хронических обструктивных легочных заболеваний (ХОБЛ) у взрослых и для использования лечения астмы у детей и подростков (CPMP/EWP/4151/00). В соответствии со сказанным выше, для большинства ингаляционных препаратов требуются как исследования *in vitro* (например, Single actuation content (SAC), аэродинамическое распределение частиц по размерам (APSD)), так и *in vivo* (фармакокинетические БЭ исследования и клиническое исследование с соответствующими конечными точками).

Требования к проведению фармакодинамических и клинических исследований и связанные с ними ошибки

При планировании и проведении таких видов исследований рекомендуется проверять:

- соответствие выбранного дизайна, целей и задач имеющимся руководствам и методическим рекомендациям по проведению исследований в зависимости от нозологии (например, согласно руководству EMA «GUIDELINE ON THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF NICOTINE DEPENDENCE, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP), London, 18 December 2008, при изучении эффективности снижения никотиновой зависимости рекомендуется изучение стойкости терапевтического эффекта через год и симптомов абстиненции через полгода после прекращения приема лекарственного препарата);
- достаточный объем выборки;
- учет фактора направленности клинического исследования: установление «не меньшей эффективности», «превышающей эффективности» или «эквивалентности», что значительно влияет на особенности статистической обработки данных;
- достижение запланированных отличий в эффективности;
- использование статистических критериев с учетом проверки предпосылок их применения (проверка данных на нормальность распределения, проверка равенства дисперсий в группах, группы зависимые или не зависимые и т.д.).

Заключение: рекомендуемые акценты в работе заявителя и производителя

Так как основная общая цель регулирующих органов и производителей - это регистрация эффективных, безопасных и востребованных лекарственных препаратов, хотелось бы обратить внимание заявителей и производителей на важность следующих действий:

1. Анализ Государственного реестра лекарственных препаратов (перечень, количество аналогов)
2. Обращение за научной консультацией и/или составлением аналитического экспертного обзора (с привлечением эксперта с необходимой квалификацией), обеспечивающих глубокое изучение и учет не только национальных, но и мировых регуляторных требований, рекомендаций ведущих национальных агентств (EMA, FDA и др.) по

организации и проведению исследований, современных данных о лекарственном препарате и т.д.

3. Достаточный и обоснованный объем доклинических исследований

4. Разработка программы исследования

5. Тщательный выбор баз (клинической, аналитической, статистической) и формирование архивов данных

6. Качественный мониторинг исследования: критерии включения/не включения, исходное состояние, контроль приема ЛП, контроль состояния участников /пациентов

7. Надлежащее оформление документов.