

Основные ошибки, выявляемые при экспертизе результатов доклинических исследований воспроизведенных лекарственных средств

Г.Н.Енгальчева, Р.Д. Сюбаев, О.Л.Верстакова

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва

Проблемы стандартизации производства генерических препаратов, а также качества компонентов, входящих в их состав, обуславливают целесообразность токсикологического тестирования для подтверждения идентичности токсического действия воспроизведенных препаратов и зарегистрированных аналогов.

Цель. Выявление типичных недостатков доклинической оценки безопасности воспроизведенных препаратов для совершенствования критериев экспертизы и методических рекомендаций.

Материалы и методы

Экспертиза материалов по безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, поступающих в ФГУ НЦЭСМП в составе регистрационных досье.

Результаты и их обсуждение

Рекомендуемые токсикологические исследования воспроизведенных препаратов, как правило, включают сравнительное изучение острой и субхронической токсичности заявляемого препарата и зарегистрированного аналога. Анализ результатов экспертизы показал, что недостатки доклинической оценки безопасности генериков разделяются на две основные категории – методологические и формальные. Наиболее серьезные методологические недостатки связаны с дизайном эксперимента, выбором исследуемых доз, способа введения, с оценкой токсического действия, корректностью интерпретации экспериментальных данных и др. Формальные недостатки являются следствием несоблюдения пра-

вил качественной лабораторной практики (GLP) и характеризуются отсутствием подробной идентификации проведенного исследования (организации, подразделения, руководителя исследования, исполнителей, сроков проведения исследования и т.п.) и юридически некорректным или небрежным оформлением отчета, отсутствием приложений с протоколами экспериментов. Важно отметить, что подобные недостатки могут скрывать намеренное искажение результатов или фальсификацию данных.

Методологические недостатки не позволяют сделать однозначного заключения об идентичности токсических свойств разработанного препарата и его аналога, зарегистрированного в РФ. Причиной этого часто является серьезный дефект дизайна исследования – использование в эксперименте нетоксических доз, что противоречит методологическим принципам токсикологических исследований. Фактически, в эксперименте не выявляются токсические эффекты и, следовательно, отсутствует возможность сравнения их параметров (порога, характера, выраженности, обратимости, дозозависимости). Типичным результатом этих экспериментов является отсутствие токсических эффектов во всех экспериментальных группах, которое может указывать лишь на возможное сходство токсических свойств, но не характеризует их идентичность. В подобных случаях заключение токсикологической экспертизы может содержать указание о возможном различии переносимости сравниваемых препаратов в

клинике, что следует рассматривать как токсикологическое основание для рассмотрения вопроса о целесообразности проведения предрегистрационных клинических исследований воспроизведенного препарата.

Полная уверенность в сходном профиле безопасности препаратов одной генерической линии возможна после проведения корректных сравнительных доклинических исследований. Правильный выбор препарата сравнения при проведении доклинических исследований имеет принципиальное значение для доказательства идентичности токсикологического профиля предлагаемого лекарственного средства и ранее зарегистрированного препарата. Исследования воспроизведенного препарата предпочтительно проводить в сравнении с оригинальным препаратом фирмы-инноватора, а при невозможности использования оригинального лекарственного препарата стандартом может служить лекарственный препарат, лидирующий на рынке страны, если подтверждены его качество, безопасность и эффективность. Однако выбор препарата сравнения для проведения доклинического изучения нового воспроизведенного лекарственного средства чаще происходит случайно, а препараты фирмы-инноватора используются крайне редко. Отказ от использования эталонных препаратов может стать причиной постепенного снижения оценочного критерия и, как следствие, внедрения в клиническую практику лекарственных средств более низкого качества.

При экспертизе результатов сравнительного токсикологического исследования воспроизведенных препаратов отмечаются случаи существенного расхождения параметров токсичности одних и тех же препаратов в отчетах от раз-

ных производителей. При этом нередко отсутствует достаточно подробное описание условий эксперимента, характеристик экспериментальных животных и тестируемого вещества (экспериментальной формы препарата), обоснование выбора доз и анализ полученных результатов с учетом параметров токсичности препарата по литературным данным. Несмотря на то, что определенные количественные колебания токсичности обусловлены допустимой погрешностью эксперимента при изменении характеристик тест-объекта и исследуемого вещества, существенные расхождения результатов могут свидетельствовать как о некорректном проведении эксперимента, так и об отсутствии контроля качества тестируемого вещества или неадекватном выборе исследуемых доз.

Выводы

1) Информативность сравнительных токсикологических исследований и корректность выводов о токсичности воспроизведенных препаратов зависит от адекватности выбора исследуемых доз, в которых препараты должны вызывать регистрируемые токсические эффекты.

2) Адекватный выбор препарата сравнения для оценки токсикологических свойств нового воспроизведенного препарата позволит объективно подтвердить идентичность профиля его безопасности и гарантировать выход на фармацевтический рынок лекарственных средств высокого качества.

3) Для оценки корректности проведенных исследований и исключения методологической погрешности, влияющей на параметры токсичности, необходимы тщательное документирование в отчете условий эксперимента, характеристик тест-объекта и тестируемого вещества, а также анализ полученных результатов с учетом литературных данных.