


# Исследования на биоэквивалентность: как это происходит

 В. И. Вечорко<sup>1</sup>, И. Г. Гордеев<sup>2</sup>

 <sup>1</sup> Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии имени П. Е. Лукомского лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова

*В последнее время в России увеличивается число клинических исследований на биоэквивалентность. Какие требования к ним предъявляются? Как проводятся такие исследования на базе крупного многопрофильного стационара?*

## О работе отдела по организации клинических исследований

В последние годы это направление — сравнение воспроизведенного препарата, или дженерика, с оригинальным препаратом — очень востребовано и в Москве, и в России.

Отдел организации и проведения клинических исследований в ГКБ № 15 имени О. М. Филатова (ГКБ № 15) был создан в 2014 году. Первоначально предполагалось, что отдел будет заниматься проведением ранних фаз клинических исследований, включая исследования на биоэквивалентность, однако функционал отделения был расширен, и на сегодняшний день мы не только проводим исследования ранних фаз, но и предоставляем помощь нашим коллегам из других отделений в организации клинических исследований в нашей больнице. В настоящее время в ГКБ № 15 возможно проведение исследований по очень многим направлениям. Это акушерство и гинекология, анестезиология-реаниматология, инфекционные болезни, кардиология, клиническая фармакология, колопроктология, неврология, нейрохирургия, неонатология, нефрология, офтальмология, пульмонология, ревматология, рентгенология, сердечно-сосудистая хирургия,

терапия, травматология и ортопедия, ультразвуковая диагностика, урология, физиотерапия, хирургия, эндоскопия. Таким образом, все исследования в больнице организационно проходят через отдел организации и проведения клинических исследований. Но основная функция отдела — это проведение исследований на ранних фазах, куда в том числе относится и определение биоэквивалентности. В последние годы это направление — сравнение воспроизведенного препарата, или дженерика, с оригинальным препаратом — очень востребовано и в Москве, и в России. Исследование на биоэквивалентность позволяет убедиться в том, что воспроизведенный препарат имеет такие же показатели по распределению в организме.

Основная задача подобных исследований — выяснить, насколько воспроизведенный препарат соответствует существующему оригиналу по фармакокинетике



и фармакодинамике. Вторая, не менее важная задача подобных исследований заключается в оценке профиля безопасности воспроизведенного препарата. Исследование биоэквивалентности проводится на здоровых добровольцах. Сначала они принимают оригинальный препарат, а через какое-то время, как правило, через 7 суток — воспроизведенный. Это сопровождается изучением фармакокинетики, то есть взятием образцов

крови, в которых определяется концентрация препарата, на основании чего делается вывод о биоэквивалентности препарата оригинальному лекарственному средству. Если кривая этой концентрации попадает в пределы 85–125 % от показателей оригинального лекарства, то препарат биоэквивалентен и в случае удовлетворительного профиля безопасности может претендовать на использование в медицинской практике.

Важная задача исследований воспроизведенных препаратов заключается в оценке профиля их безопасности.

## Практика проведения исследований на биоэквивалентность

Отдел организации и проведения клинических исследований располагает 24 койками, хотя иногда к нам поступают запросы на исследование с большим количеством добровольцев. В такой ситуации наше решение об участии зависит от требований протокола исследования. Если протокол допускает госпитализацию добровольцев в несколько этапов, мы готовы рассмотреть наше участие. Как правило, для исследований

на биоэквивалентность набираются группы по 18–24 добровольца. За 7–8 лет мы провели порядка 40 исследований биоэквивалентности абсолютно разных препаратов. Это и антибиотики, и противовирусные препараты, и пероральные антикоагулянты, и статины.

На сегодняшний день ГКБ № 15 располагает базой здоровых добровольцев, которая составляет примерно 400–500 человек. Из них набираются группы для исследования.

Основная задача подобных исследований — выяснить, насколько воспроизведенный препарат соответствует оригинальному по фармакокинетике и фармакодинамике



Фото: НИИОЗММ ДЗМ



Фото: ДЦЛИ

▲ Для организации клинических исследований на биоэквивалентность необходима опытная команда, включающая в себя, как правило, порядка 7–10 медицинских сестер, которые берут анализы на фармакокинетику

В последние полтора года актуальность исследований биоэквивалентности еще больше возросла из-за санкций, так как многие западные компании, в том числе некоторые фармацевтические, уходят с российского рынка или сокращают свое присутствие на нем. Из всех клинических исследований исследование биоэквивалентности — единственное направление, которое последние два года растет в статистическом плане. В 2023 году Минздрав России выдал около 260 разрешений на исследования биоэквивалентности, а годом ранее их было порядка 180, то есть мы видим их значительный прирост.

Для организации подобного исследования необходима опытная команда, включающая в себя, как правило, порядка 7–10

медицинских сестер, которые берут анализы на фармакокинетику. Каждому добровольцу за 24 часа госпитализации, согласно протоколу исследования, может понадобиться взятие до 20 раз анализа на фармакокинетику. Если таких добровольцев 24, то за сутки необходимо взять около 500 анализов крови. Это диктует необходимость включения в команду достаточного количества среднего медперсонала. Кроме медицинских сестер в исследовании участвует порядка 5–8 врачей, которые проводят постоянный мониторинг за добровольцами во время исследования.

К таким отделениям, как правило, предъявляются достаточно жесткие требования. Так, наш центр клинических исследований располагает отдельными помещениями. Во время

**ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛЕНИЕ ПОЛНОСТЬЮ ЗАКРЫТО, ТО ЕСТЬ В НЕГО НЕ МОЖЕТ ВОЙТИ НИКТО ИЗ ПОСТОРОННИХ, ДАЖЕ МЕДПЕРСОНАЛ ДРУГИХ ОТДЕЛЕНИЙ**



## КАЖДОМУ ДОБРОВОЛЬЦУ ЗА 24 ЧАСА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ, СОГЛАСНО ПРОТОКОЛУ ИССЛЕДОВАНИЯ, МОЖЕТ ПОНАДОБИТЬСЯ ВЗЯТИЕ ДО 20 РАЗ АНАЛИЗА КРОВИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ

проведения клинических исследований отделение полностью закрыто, то есть в него не может войти никто из посторонних, даже медперсонал других отделений. У нас установлены видеокамеры для того, чтобы обеспечить безопасность добровольцев, и при наличии какого-либо осложнения, например, если человек потерял сознание, мы можем сразу оказать ему помощь. Отделение должно располагать часовой станцией с синхронизацией времени на всех часах (а их в нашем отделении 12 штук), оборудованными местами для взятия биообразцов и, конечно, всем необходимым для оказания экстренной медицинской помощи.

В этом году в ГКБ № 15 проведено три исследования биоэквивалентности, еще два планируем начать до конца года, но состоятся ли они, предугадать сложно, потому что компаниям-производителям препаратов необходимо подготовить достаточно большое количество документов, получить все разрешения, в том числе в Минздраве России, не все от нас зависит.

Во время проведения клинических исследований предусмотрена работа мониторов и аудиторов компаний-спонсоров исследования, а также прием и обследование пациентов — участников клинических исследований. Помещения оборудованы всем необходимым: это медицинские весы и ростомеры, кушетки, морозильники и холодильники, электрокардиографы, тонометры, холодные центрифуги, морозилка, компьютеры с выходом в Интернет

и принтеры. В этих помещениях проходит взятие образцов крови на фармакокинетику. В отдельном помещении архивного корпуса расположен архив клинических исследований, где хранятся документы по завершившимся исследованиям. Для проведения клинических исследований возможно использование любого больничного медицинского оборудования.

Когда добровольцы набираются на скрининг, они дают информированное согласие на участие в исследовании. Далее всем им проводится физикальный осмотр, взятие анализов крови и мочи, измерение антропометрических показателей, для того чтобы убедиться, что доброволец соответствует всем критериям включения. После этих процедур уже собирается группа для госпитализации, чтобы начать непосредственно исследование.

Жизнь не стоит на месте, и в настоящее время, пользуясь тем, что у нас есть Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС), которая объединяет все стационары города Москвы, при проведении сложного с точки зрения организации и критериев отбора пациентов исследования есть возможность централизованно подбирать пациентов под данное исследование и передавать эту базу клиникам, если у них есть сложности с набором пациентов. Это очень позитивный момент в работе, который помогает исследователям в Москве быстро и качественно набрать пациентов для клинического исследования.

В 2023 году Минздрав России выдал около 260 разрешений на исследования биоэквивалентности, а годом ранее их было порядка 180, то есть мы видим их значительный прирост.

## Требования к безопасности препаратов

Все клинические исследования лекарственных препаратов проходят несколько определенных фаз. Есть ранние фазы клинических исследований, к которым относится первая фаза, когда здоровый доброволец впервые

сталкивается с молекулой, произведенной химиками и биотехнологами для потенциального лечения какого-то заболевания. Стоит отметить, что до этого проходит целый ряд доклинических исследований, когда



## ДАЖЕ ЕСЛИ ПРЕПАРАТ ОЧЕНЬ ЭФФЕКТИВНЫЙ, БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ТЯЖЕЛЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕ ПОЗВОЛИТ РЕГУЛЯТОРАМ ДОПУСТИТЬ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

это вещество исследуется на лабораторных животных. Есть очень жесткие требования к проведению этих доклинических исследований, и, когда мы проводим первую фазу исследования, нам, естественно, доступна вся доклиническая информация. Исследование может состояться только после одобрения его Минздравом России, Советом по этике при Минздраве России. При этом проводится серьезная аналитическая работа, в ходе которой оценивается, насколько убедительны данные о безопасности того или иного препарата для возможного применения в медицине.

С исследованиями на биоэквивалентность ситуация несколько иная: один из препаратов имеет доказанную эффективность и безопасность. При этом препарат, воспроизведенный на основании уже одобренного аналога, проходит доклиническое тестирование на токсичность. Любое исследование — это всегда баланс между эффективностью и безопасностью. Даже если препарат очень эффективный, большое количество тяжелых побочных эффектов не позволит регуляторам допустить его использование в медицинской практике.

Препарат, воспроизведенный на основании уже одобренного аналога, проходит доклиническое тестирование на токсичность.

### Если результаты исследований отрицательные

Если первая задача в исследованиях биоэквивалентности — это понять, как фармакокинетически распределяется препарат в живом организме, то вторая — убедиться, что воспроизведенный препарат не имеет больше побочных эффектов, чем оригинальный. Но если вдруг в ходе исследований окажется, что фармакокинетически эти препараты абсолютно совпали, но при использовании воспроизведенного препарата половина добровольцев получила, например, аллергическую реакцию, то этот препарат на рынок не выйдет и будет дорабатываться с точки зрения влияния на безопасность. То есть то, чем мы занимаемся, дает возможность посмотреть еще и профиль безопасности воспроизведенного препарата.

В нашей практике было несколько исследований биоэквивалентности, когда мы не получили удовлетворительные результаты. То есть воспроизведенная молекула была не биоэквивалентна оригинальной, и в таком виде на рынок попасть не могла. Бывали также случаи, когда мы выявляли достаточно много побочных эффектов. Мы знаем, что не только

у нас бывает, что исследования на биоэквивалентность получают отрицательное заключение, хотя сказать, сколько таких случаев, не представляется возможным. Совсем недавно в Санкт-Петербурге проводилась конференция по клиническим исследованиям «Диалоги о клинических исследованиях», на которой две научные сессии были посвящены именно исследованиям биоэквивалентности. Оказалось, что нет статистики, какое количество исследований биоэквивалентности заканчивается с отрицательным результатом, так как отсутствует регуляторный механизм, который обязал бы производителя публиковать результаты исследования, нет отдельного регистра по изучению биоэквивалентности и в Минздраве. Кроме того, многие компании, проводя исследования биоэквивалентности, получают хорошие результаты, но приходят к выводу, что данный препарат невыгодно выводить на рынок, так как имеется много аналогов. То есть препарат может не выйти на рынок не потому, что не показал должного результата по биоэквивалентности, а по чисто коммерческим причинам. 