

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos

# Originalių ir generinių vaistų bioekvivalentiškumas

Valdas Liukaitis

Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų skyriaus  
Vedėjas

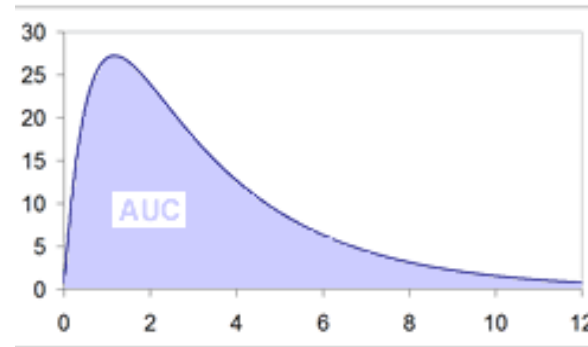
# Originalūs ir generiniai vaistai

- **Originalūs vaistai** - tai naujų veikliųjų medžiagų preparatai arba jau žinomų veikliųjų medžiagų naujos farmacinės formos ar nauji deriniai.
  - Originalių vaistų farmacinės kompanijos vykdo aktyvią veiklą naujų vaistų mokslinių tyrimų, kūrimo srityse, atlieka išsamius naujų vaistų ikiklinikinius tyrimus (*in vitro* su ląstelių kultūromis ir bandomaisiais gyvūnais) ir klinikinius tyrimus su žmonėmis, kurių metu ištiriamas vaisto saugumas ir veiksmingumas.
- **Generinis vaistinis preparatas** – vaistinis preparatas, kurio veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis bei farmacinė forma yra kaip referencinio vaistinio preparato ir kurio bioekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui buvo įrodytas atitinkamais biologinio įsisavinamumo (prieinamumo) tyrimais.
- **Referencinis vaistinis preparatas** – vaistinis preparatas, įregistruotas bet kurioje EEE valstybėje pagal jos vidaus teisės aktus, suderintus su 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, susijusio su žmonėms skirtais vaistais, 6 straipsnio reikalavimais, taikant 8 straipsnyje numatytas nuostatas.

# Bioprieinamumas

- **Biologinis įsisavinamumas (bioprieinamumas)** apibūdinamas greičio ir apimties parametrais, kurie rodo, kaip veiklioji medžiaga tampa prieinama organams. Tai yra pavartotos veikliosios medžiagos dozės dalis, kuri tam tikru greičiu patenka į sisteminę kraujotaką.

- Pvz.: AUC per burną /AUC į veną:
  - į veną – 100%
  - per burną – 0-100%.



*AUC – (angl. Area under curve) – plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko kreivė*

- Dalis vaisto nepatenka į didįjį kraujotakos ratą, nes:
  - absorbcija nėra visiška
  - vyksta priešsisteminiis metabolizmas

# Bioekvivalentiškumas ir jo gairės

- **Bioekvivalentiškumas** (BE) – ekvivalentiškas dviejų vaistų (referencinio ir palyginamojo) biologinis prieinamumas nustatytose ribose.
- Registracijos proceso metu generinius vaistus EEE ekspertai vertina vadovaudamiesi Europos vaistų agentūros patvirtintomis bioekvivalentiškumo gairėmis

*Guideline on the Investigation of Bioequivalence (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*, 2010)*

- Šiose gairėse nurodyti reikalavimai, kurių būtina laikytis, siekiant įrodyti, kad referencinis ir palyginamasis vaistai yra bioekvivalentiški.

# Ar visada būtina atlikti klinikinius BE tyrimus?

- BE gairėse nurodyta, kad ne visais atvejais, siekiant įrodyti referencinio ir generinio vaisto BE, būtina atlikti BE klinikinius tyrimus.
- Pvz.
  - Parenteraliai į veną leidžiamų vaistų veiklioji medžiaga iš karto patenka į sisteminę kraujotaką, todėl jos bioprieinamumas yra 100%. Atsižvelgiant į tai netikslinga lyginti referencinio ir generinio vaisto veikliosios medžiagos bioprieinamumą.
  - Paprasto (greito) atpalaidavimo kietųjų farmacinių formų vaistinių preparatų, kurių veiklioji medžiaga yra labai gerai tirpi ir jos absorbcija iš virškinimo trakto yra absoliuti – atitinka BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) I klasę. Tokiais atvejais pakanka *in vitro* tyrimų.

# Gairėse nurodyti klinikinių BE tyrimų reikalavimai

- **BE tyrimų dizainas** (pvz., atsitiktinių imčių, dviejų periodų, dviejų sekų, kryžminiu būdu atliktas tyrimas)
- **Referencinis ir tiriamasis vaistas** (turi atitikti kriterijus).
- **Tiriamieji** (amžius, KMI, kliniškai, laboratoriškai ištirti, sveiki...)
- **Tyrimo atlikimo tvarka** [Geros klinikinės praktikos reikalavimai]  
(vaisto pavartojimo laikas, maistas [valgio metu ar nevalgius], skysčiai;  
kraujo mėginių paėmimo tvarka, laikas, laikymo sąlygos)
- **Farmakokinetikos parametrai** ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC)
- **Tiriamoji medžiaga** (veiklioji medžiaga, metabolitai)
- **Bioanalizės metodika** (Geros laboratorinės praktikos [GLP] reikalavimai)
- **Statistinė analizė** (tiriamąjo ir referencinio vaisto geometrinių vidurkių 90% PI pagal ANOVA).
- **Duomenų pateikimo reikalavimai** (būtina dokumentuoti ir tyrimo protokole pateikti BE tyrimo atlikimo tvarką, parametrus ir bet kokius nukrypimus nuo nustatytos tvarkos).

# Statistinė analizė (1)

Statistinė analizė atliekama taikant tiriamojo ir referencinio vaisto AUC ir  $C_{\max}$  geometrinių vidurkių log dydžių analizę pagal ANOVA (90% PI).

Daugumai vaistų priimtini pasikliautiniai intervalai (PI):

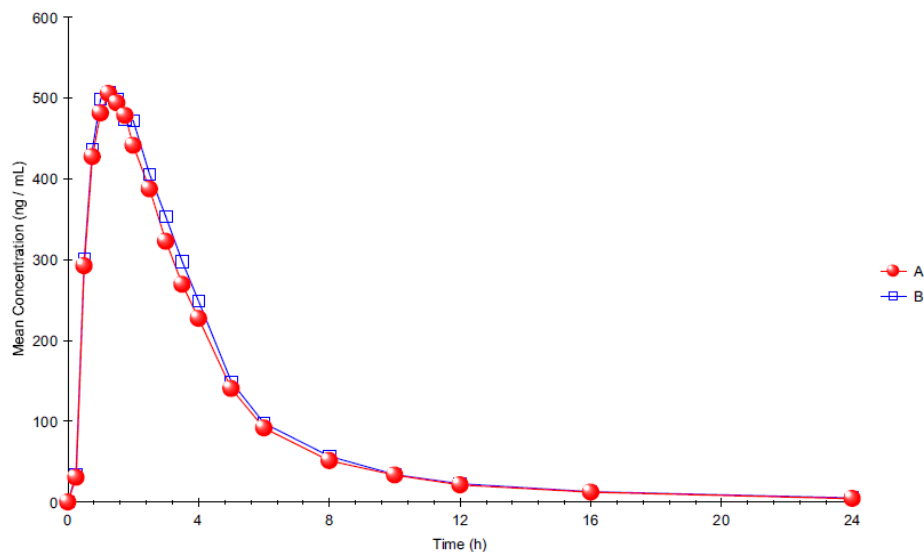
- AUC: 90% PI: 80 – 125 %
- $C_{\max}$  : 90% PI: 80 – 125 %
- Specifiniais atvejais šie intervalai gali būti pakeisti.

Pvz., vaistams, kurių mažas terapinis indeksas (mažas skirtumas tarp terapinės ir toksinės dozių) taikomi griežtesni farmakokinetikos reikalavimai: (90% PI 90-111%).

# Statistinė analizė (2)

Treatment	AUC <sub>0-t</sub> ng/ml/h	C <sub>max</sub> ng/ml	t <sub>max</sub> h
Test	549.393 ± 115.662 (351.425 – 801.333)	25.174 ± 6.1780 (14.12 – 43.61)	2.192 ± 0.76 (1.00 – 4.50)
Reference	546.463 ± 108.073 (395.311 – 799.098)	24.666 ± 5.144 (14.45 – 39.69)	2.117 ± 0.656 (1.00 – 4.00)
*Ratio (90% CI)	100.33 (98.40 – 102.30)	100.81 (95.54 – 106.37)	

- *Treatment* – gydymas, Test – tiriamasis vaistas, Reference – referencinis vaistas
- *Ratio (90% CI)* – Koeficientas (90% PI)



A – tiriamasis vaistas  
B – referencinis vaistas



# Vaistų, kurių mažas terapinis indeksas, statistinė analizė

Veiklioji medžiaga	ATC kodas	AUC ir Cmax 90% PI ribos
Aminofilinas / Teofilinas	R03DA05 R03DA04 R03DB04 R03DA54 R03DA74	90-111%
Litis	N05AN01	90-111%
Tiroksinas	H03AA	90-111%
Varfarinas	B01AA03	90-111%
Antiepilepsiniai vaistai, išskyrus benzodiazepinus	N03 (bet ne N03AE)	90-111%
Imuninę sistemą slopinantys vaistai	L04	90-111%
Vaistai nuo širdies ritmo sutrikimų	C01B	90-111%
Centrinio poveikio anoreksiniai vaistai	A08AA	90-111%
Tricikliai antidepresantai	N06AA	90-111%

# Nuo ko dar priklauso vartojamo vaisto veiksmingumas ir saugumas?

- **Pacientas turi vartoti vaistą taip, kaip nurodyta pakuotės lapelyje.**

Jei neaišku, reikia kreiptis ne į kaimyną, bet į sveikatos priežiūros specialistą.

- **Vaistas skirtas konkrečiam pacientui.**

Kitiems žmonėms jo duoti negalima.

- **Būtina pranešti apie nepageidaujamą poveikį.**



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

# Vaistų agentūros renka informaciją apie vaistų nepageidaujimą poveikį

## Pakuotės lapelis

- **4. Galimas šalutinis poveikis**

- **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt) esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt), taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

# Išvados

- Originalių vaistų veiksmingumas ir saugumas įrodomas ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais.
- Generinių vaistų veiksmingumas ir saugumas grindžiamas BE tyrimais.
- Generinį vaistą palyginus su referenciniu (originaliu) ir BE tyrimais įrodžius, kad jis bioekvivalentiškas referenciniam vaistui, įrodoma, kad jis toks pats saugus ir veiksmingas, kaip ir originalus vaistas.
- Jei BE tyrimais neįrodoma, kad generinis vaistas bioekvivalentiškas referenciniam, jis neregistruojamas ir į rinką nepatenka.
- Kad vaisto poveikis pacientui būtų optimalus, jį būtina vartoti taip, kaip nurodyta pakuotės lapelyje.

**Děkojame už děmesj**