

УДК 615.03; 615.1, 615.038

<https://doi.org/10.24959/cphj.21.1548>**О. С. Попов, І. В. Кравченко, В. Є. Доброва, К. М. Ткаченко**

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## **АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТА ПОЛІТИКИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ «ПРОЗОРОСТІ» ЇХ РЕЗУЛЬТАТІВ В УКРАЇНІ, СПОЛУЧЕНИХ ШТАТАХ АМЕРИКИ ТА КРАЇНАХ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ**

Забезпечення населення України якісними, ефективними та водночас економічно доступними лікарськими засобами є першочерговим завданням системи охорони здоров'я. Генеричні лікарські засоби (ЛЗ) з огляду на порівняно нижчу вартість їх розробки доступні для більшої частини населення країни, тому для отримання даних щодо їх ефективності та безпеки необхідним є проведення досліджень біоеквівалентності. Україна наразі перебуває у процесі гармонізації вітчизняних регуляторних вимог щодо генеричних ЛЗ та проведення досліджень біоеквівалентності зі світовими. Тому важливо з'ясувати, у чому полягають відмінності у підходах до реєстрації генериків та досліджень їх біоеквівалентності в Україні та інших країнах світу. Також важливим аспектом є забезпечення політики «прозорості» результатів досліджень біоеквівалентності, що сприяє застосуванню більш якісних ЛЗ.

**Мета.** Проаналізувати вітчизняні та світові підходи до організації досліджень біоеквівалентності та забезпечення політики «прозорості» їх результатів.

**Матеріали та методи.** Нами був проведений систематичний аналіз підходів до реєстрації ЛЗ, вимог до генеричних ЛЗ та проведення досліджень біоеквівалентності та способів забезпечення політики «прозорості» їх результатів в Україні, Сполучених Штатах Америки та країнах Європейського Союзу.

**Результати.** У ході проведеного аналізу з'ясовано, що способи реєстрації ЛЗ в Україні, США та країнах ЄС є однаковими. Підходи до забезпечення «прозорості» результатів проведених досліджень біоеквівалентності відрізняються, адже в Україні оприлюднення такої інформації не є обов'язковим та відбувається на розсуд фармацевтичних виробників.

**Висновки.** Вітчизняні регуляторні вимоги до оцінки генеричних ЛЗ є гармонізованими зі світовими. На теперішній час існує потреба у впровадженні обов'язкової вимоги щодо оприлюднення результатів досліджень біоеквівалентності, що сприятиме забезпеченню ефективної політики «прозорості».

**Ключові слова:** генеричні ЛЗ; реєстрація ЛЗ; дослідження біоеквівалентності; політика «прозорості»

**O. S. Popov, I. V. Kravchenko, V. Ye. Dobrova, K. M. Tkachenko***National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

### **The analysis of approaches to conducting bioequivalence studies and the policy of “transparency” of their results in Ukraine, the United States and the European Union**

Providing the population of Ukraine with quality, effective and, at the same time, economically affordable medicines is a priority task of the healthcare system. Taking into account the relatively low cost of their development generic drugs are available to the majority of the country's population; thus, bioequivalence studies are needed to obtain data on their efficacy and safety. Ukraine is currently in the process of harmonizing domestic regulatory requirements for generic drugs and conducting bioequivalence studies with global ones. Therefore, it is important to find out the differences in approaches to the registration of generics and studies of their bioequivalence in Ukraine and other countries. Another important aspect is to provide the policy of “transparency” of bioequivalence research results, which contributes to the use of better drugs.

**Aim.** To analyze domestic and global approaches to the organization of the bioequivalence research and provide the policy of “transparency” of their results.

**Materials and methods.** A comparative analysis of approaches to drug registration, requirements for generic drugs and bioequivalence studies and ways to provide the policy of “transparency” of their results in Ukraine, the United States and the European Union was conducted.

**Results.** The analysis has revealed that the methods of registration of drugs in Ukraine, the United States and the EU are the same. Approaches to providing the “transparency” of the results of bioequivalence studies differ since in Ukraine the publication of such information is not mandatory and is at the discretion of pharmaceutical manufacturers.

**Conclusions.** Domestic regulatory requirements for assessing generic drugs are harmonized with the world ones. Today, there is a need to introduce a mandatory requirement for the publication of bioequivalence studies, and it will contribute to providing an effective “transparency” policy.

**Key words:** generic drugs; drug registration; bioequivalence studies; transparency policy

**А. С. Попов, И. В. Кравченко, В. Е. Доброва, Е. М. Ткаченко**

*Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины*

### **Анализ подходов к проведению исследований биоэквивалентности и политики обеспечения «прозрачности» их результатов в Украине, Соединенных Штатах Америки и странах Европейского Союза**

Обеспечение населения Украины качественными, эффективными и одновременно экономически доступными лекарственными средствами является первоочередной задачей системы здравоохранения. Генерические лекарственные средства (ЛС), учитывая сравнительно низкую стоимость их разработки, доступны для большей части населения страны, поэтому для получения данных об их эффективности и безопасности необходимо проведение исследований биоэквивалентности. Украина сейчас находится в процессе гармонизации отечественных нормативных требований к генерическим ЛС и проведению исследований биоэквивалентности с мировыми. Поэтому важно выяснить, в чем заключаются различия в подходах к регистрации генериков и исследований их биоэквивалентности в Украине и других странах мира. Также важным аспектом является обеспечение политики «прозрачности» результатов исследований биоэквивалентности, что способствует применению более качественных ЛС.

**Цель.** Проанализировать отечественные и мировые подходы к организации исследований биоэквивалентности и обеспечению политики «прозрачности» их результатов.

**Материалы и методы.** Нами был проведен сравнительный анализ подходов к регистрации ЛС, требований к генерическим ЛС и проведения исследований биоэквивалентности и способов обеспечения политики «прозрачности» их результатов в Украине, Соединенных Штатах Америки и странах Европейского Союза.

**Результаты.** В ходе проведенного анализа установлено, что способы регистрации ЛС в Украине, США и странах ЕС одинаковы. Подходы к обеспечению «прозрачности» результатов проведенных исследований биоэквивалентности отличаются, ведь в Украине обнародование такой информации не является обязательным и происходит на усмотрение фармацевтических производителей.

**Выводы.** Отечественные регуляторные требования по оценке генерических ЛС являются гармонизированными с мировыми. На сегодняшний день существует потребность во внедрении обязательного требования относительно обнародования результатов исследований биоэквивалентности, что будет способствовать обеспечению эффективной политики «прозрачности».

**Ключевые слова:** генерические ЛС; регистрация ЛС; исследования биоэквивалентности; политика «прозрачности»

Приблизно третина населення світу має проблеми з доступом до якісних ЛЗ через високі ціни на них. Частка такої популяції становить біля 50 % у країнах з середнім та низьким рівнем доходів. Велике значення для вирішення цієї проблеми мають генеричні ЛЗ, які через порівняно нижчу вартість є більш доступними, ніж оригінальні та широко застосовуються у різних програмах фармацевтичного забезпечення у багатьох країнах світу, в тому числі з високим рівнем доходів та витрат на охорону здоров'я (Сполучені Штати Америки, Канада, Німеччина тощо) [1].

Реєстрація генеричних ЛЗ зазвичай контролюється системою охорони здоров'я країни та відбувається за умови наявності доведеної терапевтичної еквівалентності. Загалом країни мають свою нормативну базу, що регулює здійснення реєстрації генеричних ЛЗ, та використовують міжнародні настанови: ІСН GCP, керівництва ЕМА, Всесвітньої організації охорони здоров'я [2-5]. Аналогічні підходи до питань регуляції генеричних препаратів впроваджені і в Україні. Для ефективною інтеграції українських фармацевтичних виробників на світовий ринок необхідно мати відповідність всім реєстраційним вимогам відповідних країн.

Розвиток вітчизняної нормативно-правової бази клінічних випробувань та вивчення генеричних ЛЗ розпочався з 2000-х років. Важливо

вказати, що настанови з належної клінічної практики та з проведення досліджень біоеквівалентності постійно оновлюються. Останні зміни до настанови з досліджень біоеквівалентності були внесені у 2020 році [6-9]. Значний внесок у розвиток належного забезпечення досліджень генеричних ЛЗ в Україні було зроблено науковою командою Національного фармацевтичного університету [10-13]. Водночас залишаються невирішеними питання гармонізації українських вимог зі світовими стосовно аспектів відповідності досліджень генеричних ЛЗ та доступності інформації щодо їх якості.

**Мета:** шляхом систематичного огляду визначити ключові світові тенденції відносно регуляторного впровадження генеричних препаратів і розробити пропозиції з удосконалення вітчизняної системи дослідження біоеквівалентності ЛЗ.

### **Матеріали та методи**

Нами була проаналізована нормативно-правова база регулювання досліджень біоеквівалентності, що включала міжнародні та вітчизняні настанови, керівництва та директиви. Крім того, був проведений систематичний аналіз наукових публікацій на платформах PubMed, Wiley, Scopus, Springer та на офіційних сайтах FDA та ЕМА за ключовими словами: біоеквівалентність, звіти щодо результатів досліджень



Рис. 1. Схема аналізу іншомовних джерел у базі даних PubMed/ MEDLINE щодо підходів до проведення досліджень біоеквівалентності

біоеквівалентності, регуляторні вимоги до біоеквівалентності, політика «прозорості» досліджень біоеквівалентності, генеричні ліки, запровадження генериків.

Попередньо були визначені критерії включення та критерії виключення наукових публікацій з систематичного аналізу.

До критеріїв включення віднесені такі положення: підходи до регулювання проведення досліджень біоеквівалентності, процедура проведення досліджень біоеквівалентності, процедура затвердження/реєстрації біоеквівалентних препаратів, контроль проведення досліджень біоеквівалентності, публікація результатів досліджень біоеквівалентності, доступ до інформації щодо біоеквівалентності/терапевтичної еквівалентності ЛЗ, рік публікації після 2014 року.

Критерії виключення передбачають: рік публікації до 2014 року, процедуру біоверифікації, біосиміляри, фармакокінетичні дослідження, фармакодинамічні дослідження, етичну оцінку клінічних досліджень, підходи до проведення клінічних досліджень I, II, III, IV фаз.

Загальна схема аналізу іншомовних джерел у базі даних PubMed/MEDLINE з підходів до проведення досліджень біоеквівалентності ЛЗ зображена на рис. 1.

За результатами пошуку було знайдено 310 статей. На першому етапі було виключено 217 статей після вчитування текстів у форматі заголовків та анотацій. Після першого етапу вчитування для подальшого детальнішого аналізу було обрано 93 публікації. На другому етапі включення публікацій було відібрано 10 наукових публікацій, що повністю задовольняли критеріям включення та відповідали меті пошуку за змістом.

### Результати та їх обговорення

В Україні реєстрація ЛЗ є компетенцією Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я. Процедура реєстрації ЛЗ в Україні може проводитися за повним або скороченим

дось, що відповідає підходам до реєстрації у США та ЄС [2, 4-6]. До препаратів біологічного походження (імунологічних ЛЗ, біологічних ЛЗ та біосимілярів) висуваються спеціальні вимоги, що вимагають створення специфічної процедури їх реєстрації [11]. У США такі ж самі функції щодо реєстрації ЛЗ виконує Food and Drug Administration (FDA), у країнах ЄС – European Medicines Agency (EMA) [2, 5].

Для подальшого розвитку українського фармацевтичного виробництва та його спрямування на світові ринки важливо дослідити загальні підходи до реєстрації ЛЗ в Україні, США та країнах ЄС, а також відмінності між ними з цих питань. Нами був проведений аналіз особливостей реєстрації ЛЗ у країнах світу та в Україні, що наведено в табл. 1 [2, 4-9, 14-16].

Реєстрація ЛЗ в країнах ЄС здійснюється за трьома процедурами. Центральна процедура реєстрації застосовується для ЛЗ, які використовуються при лікуванні органних захворювань, ЛЗ, що містять АФІ, не зареєстровані до 2004 р., біотехнологічні та ЛЗ для лікування СНІДу, діабету та нейродегенеративних захворювань. Дані ЛЗ затверджуються ЕМА. Процедура взаємного визнання – дозвіл у інших країнах-членах ЄС ЛЗ, що вже дозволені в одній з країн-членів ЄС (здійснюється референтною державою-членом ЄС). Децентралізована процедура – запит на дозвіл подається одночасно до референтної країни-члена ЄС та до зацікавлених у генерику країн [2, 11, 16].

Важливо зазначити, що фармацевтичний ринок України та багатьох інших країн світу представлений переважно генеричними засобами, саме тому важливо забезпечити їх якість та безпеку у застосуванні. Для генеричних ЛЗ в Україні випробування біоеквівалентності не є обов'язковими, тож частка генериків на фармацевтичному ринку України не має доведеної ефективності. Серед причин, які підтверджують необхідність та актуальність досліджень біоеквівалентності генериків, – їх економічна доступність, адже вартість більшості з них порівняно

Таблиця 1

## Порівняльний аналіз підходів до реєстрації лікарських засобів в Україні і світі

	США	ЄС	Україна
Організація, що займається реєстрацією ЛЗ	Food and Drug Administration	European Medicines Agency	Державний експертний центр МОЗ України
Процедури реєстрації ЛЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• За повним досьє</li> <li>• за скороченим досьє</li> <li>• за специфічною процедурою для ЛЗ біологічного походження</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• За повним досьє</li> <li>• за скороченим досьє</li> <li>• за специфічною процедурою для ЛЗ біологічного походження</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• За повним досьє</li> <li>• за скороченим досьє</li> <li>• за специфічною процедурою для ЛЗ біологічного походження</li> </ul>
Наявність класифікації генериків	Еквівалентні ЛЗ (з підкатегоріями) та нееквівалентні	Відсутня	За типами досліджень біоеквівалентності
Нормативна документація	ICH GCP. Good Clinical Practice	Директива ЄС 2001/20/ЄС, Регламент ЄС № 726/2004 та Директива ЄС 2004/24/ЄС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», наказ МОЗ України №426 від 26.08.2005 року «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів впродовж дії реєстраційного посвідчення»</li> <li>• наказ МОЗ № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»</li> </ul>
Способи оприлюднення результатів досліджень біоеквівалентності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Офіційний сайт FDA</li> <li>• Довідник «Orange Book»</li> </ul>	Офіційний сайт ЕМА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Довідник еквівалентності «Rx-Index»</li> <li>• перелік клінічних випробувань на сайті ДЕЦ МОЗ України</li> </ul>

з оригінальними ЛЗ значно нижча, тобто доступніша для населення, особливо для його незахищених груп [17]. Для визначення ефективності генеричних ЛЗ необхідно проводити дослідження їх біоеквівалентності. Такі дослідження можуть або підтвердити відповідність генерика або навпаки – довести його невідповідність відносно препарату порівняння (у якості якого частіше використовують оригінальний ЛЗ). Таким чином, подібні дослідження повинні регламентуватися на законодавчому рівні для покращення медичної та фармацевтичної допомоги населенню.

Згідно з визначенням ЕМА два лікарські засоби, що містять однакові діючі речовини, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично

альтернативними і якщо їх біодоступність після введення в однаковій молярній дозі лежить у заздалегідь встановлених межах [2, 18]. FDA вважає лікарські засоби біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними; швидкість і ступінь їх абсорбції не показує значної різниці при введенні в одній молярній дозі активного компонента у подібних умовах. Біоеквівалентність за визначенням FDA – відсутність суттєвої різниці в швидкості та обсязі, за якими активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) стає доступним у місці дії препарату при введенні в одній і тій же молярній дозі за подібних умов у відповідно розробленому дослідженні [5, 19].

Регуляторні органи багатьох країн вважають доведеною терапевтичну еквівалентність

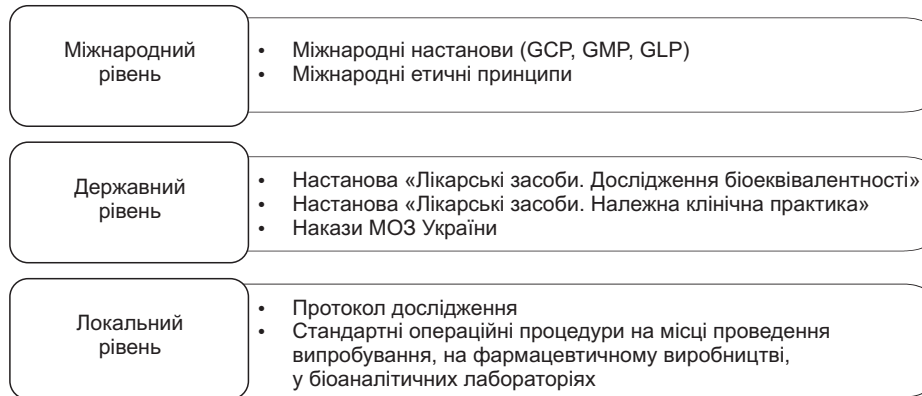


Рис. 2. Рівні регуляції досліджень біоеквівалентності в Україні

генеричного препарату, якщо обґрунтована фармацевтична еквівалентність і проведено одне з досліджень [10, 11]:

- вивчення біоеквівалентності за участю людини (порівняльне фармакокінетичне дослідження);
- порівняльне дослідження фармакодинаміки за участю людини;
- порівняльні клінічні випробування;
- тест розчинення *in vitro* [10, 11].

Окрім нових ЛЗ, що потребують детально-го вивчення всіх параметрів ефективності та безпеки, на фармацевтичних ринках існують ті препарати, що містять добре вивчені активні фармацевтичні інгредієнти та застосовуються у медичній та фармацевтичній практиці тривалий час. Ефективність таких ЛЗ обумовлена переважно даними літературних джерел та досвідом попереднього застосування [7, 11].

Доведений високий ступінь біоеквівалентності є гарантією терапевтичної еквівалентності оригінального та генеричного ЛЗ. Найбільш оптимальним для визначення біоеквівалентності способом є проведення порівняльних фармакокінетичних досліджень. Визначення біоеквівалентності шляхом проведення фармакокінетичних досліджень також дозволяє підтвердити їх фармакокінетичні властивості, точніше встановити рівень їх безпеки і підтвердити ефективність [12].

З огляду на необхідність здійснення контролю за проведенням вивчення ЛЗ регуляція досліджень біоеквівалентності в Україні відбувається на декількох рівнях (рис. 2). Ці нормативні документи перебувають у стані постійного перегляду та оновлення.

Важливо зазначити, що усі країни світу висувають певні вимоги до реєстрації генеричних препаратів, а також до проведення досліджень їх біоеквівалентності [20]. Теоретично можна розділити країни на три групи за підходами до політики контролю за генериками: 1) країни з міні-

мальним або неспецифічним регулюванням, 2) країни з наявним регулюванням, але без обмежень на заміну між різними типами генериків, 3) країни зі специфічним регулюванням і обмеженнями при відсутності доведеної еквівалентності [21].

Нами були виявлені важливі відмінності між країнами щодо оцінки та вимог до генеричних ЛЗ. Наявність відмінностей з цих питань ускладнює появу вітчизняних фармацевтичних виробників на світовому фармацевтичному ринку. Таким чином, кожна з країн має власні вимоги до досліджень біоеквівалентності, які часто відрізняються та не є уніфікованими. Для регулювання та контролю подібних досліджень у різних країнах існують свої регуляторні органи та законодавча база. Узагальнені дані щодо відмінностей між країнами з різними типами регулювання наведені у табл. 2 [8, 21].

Такі країни як Еквадор, Бангладеш, Індонезія не мають чітко регламентованих вимог до проведення випробувань біоеквівалентності [15, 21].

Україна має регламентоване законодавчими нормами регулювання обігу генеричних ЛЗ, але обмеження на застосування ЛЗ без доведеної терапевтичної еквівалентності відсутні. Відповідно до наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів впродовж дії реєстраційного посвідчення» при реєстрації генеричного ЛЗ, еквівалентність якого має бути доведена фармакокінетичними дослідженнями (дослідженнями біоеквівалентності), результати цих досліджень ще не доступні, а представлені дослідження еквівалентності проведено із застосуванням інших методів, а реєстраційне досьє може бути прийняте з урахуванням певних зобов'язань [8]. Ці зобов'язання повинні включати програму досліджень

Таблиця 2

**Узагальнення відмінностей між підходами до регулювання обігу генериків у різних країнах світу за даними наукових джерел**

Тип країни за підходами до контролю генериків	Країна	Наявність регулюючого органу	Наявність законодавчої бази	Обов'язкове проведення досліджень терапевтичної еквівалентності
I – країни з мінімальним або відсутнім регулюванням	Бангладеш, Індонезія, Еквадор	–	–	–
II – країни з наявним регулюванням без обмежень на заміну	Україна, Колумбія, Аргентина	+	+	+/-
III – країни зі специфічним регулюванням	США, країни ЄС	+	+	+

Примітка. «–» – відсутність, «+» – наявність, «+/-» – можуть бути відтермінованими.

біоеквівалентності генеричного ЛЗ до референтного та мають бути проведені впродовж двох років з дати отримання заявником реєстраційного посвідчення, а результати досліджень мають бути внесені до матеріалів реєстраційного доось в установленому порядку (табл. 1) [8].

До країн, що мають специфічне регулювання застосування ліків та суворо стежать за реєстрацією ЛЗ, а також обмежують застосування тих препаратів, що не мають доведеної еквівалентності, належать країни з високим рівнем доходів та витрат на систему охорони здоров'я та фармацевтичного забезпечення, такі як: США, Німеччина тощо [22]. США та країни ЄС мають свою регуляторну базу та чітко слідкують за виконанням усіх вимог для реєстрації ЛЗ [2, 5].

Згідно з нормативно-правовими вимогами FDA та ЕМА для результатів досліджень біоеквівалентності має бути забезпечена політика «прозорості», що сприяє застосуванню більш якісних ЛЗ [2, 5].

США є країною, в якій результати досліджень біоеквівалентності доступні населенню країни. У цій країні використовують Orange Book – довідник затверджених ЛЗ з оцінкою їх терапевтичної еквівалентності. Крім того, було розроблено мобільний додаток «Orange Book», що містить відомості про біоеквівалентність ЛЗ та має функцію пошуку за назвою діючої речовини, фірмою-виробником, номером заявки на дозвіл на продаж генерика або номером патента. FDA було розроблено класифікацію генериків, яка лежить в основі Orange Book. Згідно з цією класифікацією ЛЗ поділяють на дві категорії: А і В. До категорії А відносяться ЛЗ, що розглядаються FDA як терапевтично еквівалентні до оригінальних ЛЗ, адже для них були проведені дослідження біоеквівалентності або такі дослідження не є

необхідними. Ця категорія має декілька підкатегорій: АА, АN, АO, АР і АТ – препарати різних лікарських форм, для яких дослідження біоеквівалентності не є необхідними, та АВ – препарати, біоеквівалентність яких була доведена за допомогою *in vivo* досліджень. Категорія В присвоюється препаратам, які не є терапевтично еквівалентними, тобто таким, що не мають даних, які підтверджують їх біоеквівалентність. Вони позначаються як ВС, ВD, ВЕ, ВN, ВР, ВR, ВS, ВТ, ВХ або В\*. У теперішній час у США виробники ЛЗ можуть змінювати постачальників АФІ та допоміжних речовин без проведення додаткових досліджень біоеквівалентності, якщо попередньо вони зазначали таку можливість у їх скороченій заявці на реєстрацію генерика (АНДА). Але такі заміни при виробництві можуть змінити властивості ЛЗ та його біоеквівалентність [5, 11, 23, 24].

ЕМА пропонує свій офіційний сайт для пошуку даних щодо способу реєстрації необхідного ЛЗ. Крім цього, на даному електронному ресурсі розташований перелік генеричних препаратів, схвалених Агенцією, який доступний для всіх категорій населення [2].

Зважаючи на необхідність доступу до інформації щодо біоеквівалентності генериків в Україні був розроблений довідник еквівалентності ЛЗ – Rx-Index. Основою довідника є класифікація, створена спираючись на сучасні принципи оцінки еквівалентності ЛЗ. За цією класифікацією ліки поділяються відповідно до рівнів доказовості їх ефективності та безпеки на 4 категорії. До категорії А належать оригінальні (інноваційні) лікарські засоби, до категорії В – генеричні ЛЗ, до категорії С – ЛЗ з добре вивченим медичним застосуванням або традиційні (рослинні) ЛЗ, а до категорії D – окремі типи ЛЗ, до

яких застосовуються спеціальні вимоги при реєстрації в Україні. Але точні дані щодо біоеквівалентності наявні не для всіх генеричних препаратів, відсутні також дані щодо нееквівалентності генериків [8-11, 25].

Таким чином, підходи до реєстрації в Україні в цілому відповідають таким у США та країнах ЄС. Проте політика «прозорості» результатів досліджень біоеквівалентності на території України впроваджена недостатньо добре. Для підвищення ефективності лікування незалежно від країни варто уніфікувати вимоги до проведення досліджень з вивчення біоеквівалентності препаратів та до оцінки таких випробувань. Такий підхід дозволить хворим отримувати ефективну, якісну та безпечну терапію, перебуваючи у будь-якій країні.

Конкретизовані дані щодо результатів проведених досліджень біоеквівалентності не повідомляються у відкритих джерелах інформації. Таким чином, загальнодоступною є інформація лише щодо кількісної характеристики проведених та запланованих досліджень, а також отриманих спонсорами висновків.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, проведений аналіз показав, що стан системи регуляторної політики відносно проведення досліджень біоеквівалентності в Україні є наближеним до країн ЄС та США. Підвищення прозорості даних про біоеквівалентність може допомогти усунути деякі проблеми та дозволить лікарям та споживачам зробити кращий вибір. Важливо, щоб терапевтичні групи для лікування певних захворювань, що фінансуються за кошти державного бюджету, містили генерики, що мають доведену біоеквівалентність. Тому необхідним є удосконалення дійсних підходів та подальша розробка моделей розвитку системи охорони здоров'я. Одним із шляхів, що буде сприяти покращенню фармакотерапії в Україні, є впровадження обов'язкових випробувань біоеквівалентності та поширення використання довідника біоеквівалентності. Більше того, варто запровадити популяризацію призначення генеричних ЛЗ з доведеною біоеквівалентністю серед лікарів, провізорів та пересічних громадян.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

1. Knowledge, perceptions and use of generic drugs: a cross sectional study / C. A. Lira et al. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014. Vol. 12, № 3. P. 267–273. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082014ao3125>.
2. European Medicines Agency. URL: <http://www.ema.europa.eu>.
3. World Health Organisation. URL: <http://www.who.int/>.
4. Guideline for Good Clinical Practice E6 (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95).
5. Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov>.
6. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 . Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2009. 48 с.
7. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 92 с.
8. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
9. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
10. Класифікація лікарських засобів на підставі їхньої еквівалентності / І. А. Зупанець та ін. *Фармацевт-практик*. 2017. № 6. С. 10–14. URL: <https://fp.com.ua/articles/klasifikatsiya-likarskyh-zasobiv-na-pidstav-i-yihnoyi-ekvivalentnosti/>.
11. Сучасні принципи оцінки еквівалентності лікарських засобів в Україні: методичні рекомендації / І. А. Зупанець та ін. Київ, 2017. 26 с.
12. Зупанець І. А., Старченко М. Г., Доброва В. Є. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів. *Запорожський медичний журнал*. 2011. Т. 13, № 4. С. 23–27.
13. Зупанець К. О., Доброва В. Є. Модель взаємодії між сторонами, залученими до управління клінічними випробуваннями, в процесі роботи з даними. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 1. С. 26–32.
14. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World / R. Alfonso-Cristancho et al. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015. № 13 (1). P. 5–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0146-1>.
15. Publicidad y promocion de medicamentos: regulaciones y grado de acatamiento en cinco países de America Latina; Drug advertising and promotion: regulations and extent of compliance in five Latin American countries / C. Vacca et al. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2011. № 29 (2). P. 76–83.
16. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. 30.04.2004. L 136. P. 85–90. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf).

17. Nagadurga D. H. Bioavailability and Bioequivalence Studies. *Pharmaceutical Formulation Design-Recent Practices. IntechOpen*. 2019. 71 p. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.85145>.
18. Strategies That Delay Market Entry of Generic Drugs / K. N. Vokinger et al. *JAMA Internal Medicine*. 2017. Vol. 177, Iss. 11. P. 1665–1669. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4650>.
19. Jalali R. K., Rasaily D. Generic Drug and Bioequivalence Studies. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. 2018. P. 327–339. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00021-3>.
20. Generating Model Integrated Evidence for Generic Drug Development and Assessment / L. Zhao et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics. Generic Drugs*. 2019. Vol. 105, Iss. 2. P. 338–349. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1282>.
21. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World / R. Alfonso-Cristancho et al. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2015. № 13, Sup. 1. P. 5–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0146-1>.
22. Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada / U. C. Galgatte et al. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014. Vol. 22, Iss. 5. P. 391–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.05.001>.
23. Generating Model Integrated Evidence for Generic Drug Development and Assessment / L. Zhao et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics. Generic Drugs*. 2019. Vol. 105, Iss. 2. P. 338–349. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1282>.
24. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases / L. Manzoli et al. *European Journal of Epidemiology*. 2016. Vol. 31. P. 351–368. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0104-8>.
25. Rx index® – Довідник еквівалентності лікарських засобів / за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черних. 3-тє, вид. доп. та перероб. Київ : Фармацевт Практик. 2019. 832 с.

## References

1. Lira, C. A., Oliveira, J. N., Mdos, A. S., Vancini-Campanharo, C. R., Vancini, R. L. (2014). Knowledge, perceptions and use of generic drugs: a cross sectional study. *Einstein (Sao Paulo)*, 12 (3), 267–273. doi: 10.1590/s1679-45082014ao3125.
2. European Medicines Agency. *ema.europa.eu*. Available at: <http://www.ema.europa.eu>.
3. World Health Organisation. *who.int*. Available at: <http://www.who.int/>.
4. Guideline for Good Clinical Practice E6 (ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95).
5. Food and Drug Administration. *fda.gov*. Available at: <http://www.fda.gov>.
6. MOZ Ukrainy. (2009). *Nastanova ST-N 42-7.0:2008 «Likars`ki zasoby»*. *Nalezhna klinichna prakty`ka*. Kyiv, 48.
7. MOZ Ukrainy. (2017). *Nastanova ST-N 42-7.3:2020 «Likars`ki zasoby»*. *Doslidzhennia bioekvivalentnosti*. Kyiv, 92.
8. MOZ Ukrainy. (2005). Nakaz № 426 vid 26.08.2005 roku «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likars`ki zasoby», shho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
9. MOZ Ukrainy. (2009). Nakaz № 690 vid 23.09.2009 roku «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnykh vyprovuban likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprovuban i Typovoho polozhennia pro komisii z pytan etyky». Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
10. Zupanets, I., Usenko, V., Kriachok, I., Kosiachenko, K., Strashnyi, V., Savych, S., Tarasenko, O. (2017). *Farmatsevt-praktyk*, 6, 10–14. Available at: <https://fp.com.ua/articles/klassifikatsiya-likarskykh-zasobiv-na-pidstav-yihnoyi-ekvivalentnosti/>.
11. Zupanets, I. A. (2017). *Suchasni pryntsypy otsinky ekvivalentnosti likarskykh zasobiv v Ukraini: metodychni rekomendatsii*. Kyiv, 26.
12. Zupanets, I. A., Starchenko, M. H., Dobrova, V. Ye. (2011). *Zaporozhskiyi medytsynskiy zhurnal*, 13 (4), 23–27.
13. Zupanets, K. O., Dobrova, V. Ye. (2016). *Klinichna farmatsiia*, 20 (1), 26–32.
14. Alfonso-Cristancho, R., Andia, T., Barbosa, T., Watanabe, J. H. (2015). Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*, 13 (1), 5–11. doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0146-1>.
15. Vacca, C., Vargas, C., Cañas, M., Reveiz, L. (2011). Publicidad y promocion de medicamentos: regulaciones y grado de acatamiento en cinco países de America Latina; Drug advertising and promotion: regulations and extent of compliance in five Latin American countries. *Rev panam salud publica*, 29 (2), 76–83.
16. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. (2004). *Official Journal of the European Union*, 136, 85–90. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medical-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medical-products-human-use_en.pdf).
17. Nagadurga, D. H. (2019). Bioavailability and Bioequivalence Studies. *Pharmaceutical Formulation Design-Recent Practices. IntechOpen*, 71. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.85145>.
18. Vokinger, K. N., Kesselheim, A. S., Avorn, J., Sarpatwari, A. Strategies That Delay Market Entry of Generic Drugs. *Health care policy and law. JAMA Intern Med.*, 177 (11), 1665–1669. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4650.
19. Jalali, R. K., Deepa, R. (2018). Generic Drug and Bioequivalence Studies. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. Academic Press*, 327–339. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00021-3>.
20. Zhao, L., Kim, M.-J., Zhang, L., Lionberger, R. (2019). Generating Model Integrated Evidence for Generic Drug Development and Assessment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics. Generic Drugs*, 105 (2), 338–349. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1282>.
21. Alfonso-Cristancho, R., Andia, T., Barbosa, T., Watanabe, J. H. (2015). Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*, 13 (1), 5–11. doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0146-1>.
22. Galgatte, U. C., Jamdade, V. R., Aute, P. P., Chaudhari, P. D. (2014). Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22, 391–402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.05.001>.



23. Zhao, L., Kim, M. J., Zhang, L., Lionberger, R. (2019). Generating Model Integrated Evidence for Generic Drug Development and Assessment. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 105 (2), 338-349. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1282>.
24. Manzoli, L., Flacco, M. E., Boccia, S., D'Andrea, E., Panic, N., Marzuillo, C. et al. (2015). Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.*, 15, 351-368. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0104-8>.
25. Zupanets, I. A., Chernykh, V. P. (Eds.). (2019). *Rx index® – Dovidnyk ekvivalentnosti likarskykh zasobiv*. 3<sup>rd</sup> ed. Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 832.

---

*Відомості про авторів / Information about the authors / Информация об авторах*

**Кравченко І. В.**, здобувачка вищої освіти 2 курсу освітньої програми «Клінічні дослідження», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-7017-647X>). E-mail: [kravchenko.irina.ns@gmail.com](mailto:kravchenko.irina.ns@gmail.com)

**Кравченко І. В.**, student of the 2nd year of the educational program "Clinical Trials", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [kravchenko.irina.ns@gmail.com](mailto:kravchenko.irina.ns@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-7017-647X>)

**Кравченко И. В.**, соискатель высшего образования 2 курса образовательной программы «Клинические исследования», Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-7017-647X>). E-mail: [kravchenko.irina.ns@gmail.com](mailto:kravchenko.irina.ns@gmail.com)

**Доброва В. Е.**, докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

**Dobrova V. Ye.**, Doctor of Pharmacy (Dr.habil.), professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

**Доброва В. Е.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

**Попов О. С.**, кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

**Porov O. S.**, Candidate of Medicine (PhD), teaching assistant of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

**Попов А. С.**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

**Ткаченко К. М.**, кандидатка медичних наук, асистентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0003-3465-366X>)

**Tkachenko K. M.**, Candidate of Medicine (PhD), teaching assistant of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-3465-366X>)

**Ткаченко Е. М.**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0003-3465-366X>)

*Адреса для листування:* 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ. +38 057 706 30 59. E-mail: [clinpharm@nuph.edu.ua](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)

*Mailing address:* 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. +38 057 706 30 59. E-mail: [clinpharm@nuph.edu.ua](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)

*Адрес для переписки:* 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ. +38 057 706 30 59. E-mail: [clinpharm@nuph.edu.ua](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)