



**ФГБУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Минздрава России**

ВОПРОСЫ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Ромодановский Д.П.

Главный эксперт центра экспертизы и контроля ГЛС



В РФ для регистрации ЛП необходимо представить результаты КИ

При разработке воспроизведенного лекарственного препарата следует запланировать, в т.ч., клиническое исследование биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности в зависимости от лекарственной формы и пути введения.

61-ФЗ и сложившаяся прецедентная регуляторная практика в РФ



Любое исследование должно быть *правильно* и *корректно* спланировано, чтобы его результаты смогли подтвердить задуманные гипотезы.



Широко известно - как проводить исследования БЭ

Существуют *отечественные и зарубежные рекомендации* по планированию дизайна, проведению и оценке исследований БЭ.

В открытом доступе имеются *литературные данные* о проведенных исследованиях.

Но в процессе экспертизы в ФГБУ «НЦЭСМП» выявляются *проблемные места* в планировании и представлении результатов БЭ.

Биоэквивалентность

Определение

Классическое, международно-признанное определение	Россия
<p>Под биоэквивалентными ЛП понимаются <i>фармацевтически эквивалентные</i> или <i>фармацевтически альтернативные</i> препараты, которые при исследованиях в схожих экспериментальных условиях проявляют <u>сопоставимую биодоступность</u>.</p> <p>Виды исследований биоэквивалентности:</p> <ul style="list-style-type: none">• фармакокинетические исследования <i>in vivo</i>,• фармакодинамические исследования <i>in vivo</i>,• сравнительные клинические исследования,• исследования <i>in vitro</i> (биовейвер).	<p>Исследование БЭ лекарственного препарата – вид <u>клинического исследования</u> ЛП, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и <u>выведения</u> фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, <u>достигающего системного кровотока</u>, и результаты которого позволяют сделать вывод о <i>биоэквивалентности</i> <u>воспроизведенного лекарственного препарата</u> в определенных лекарственной форме и дозировке <u>соответствующему оригинальному лекарственному препарату</u>.</p>



Методология исследования БЭ

- Разработка дизайна, проведение и оценка результатов исследований БЭ с обоснованием:
 - дизайна исследования (перекрестный, параллельный)*
 - препарата сравнения и исследуемого препарата*
 - исследуемых дозировок*
 - субъектов исследования*
 - исследуемых параметров*
 - биоаналитической методологии*
 - оценки результатов

Необходим индивидуальный подход для ЛП с узким терапевтическим диапазоном, эндогенные соединения, ЛП с высокой вариацией фармакокинетических параметров.*

**Основопологающие рубрики протокола исследования БЭ*



Отчет об исследовании биоэквивалентности

- Данные о соблюдении критериев отбора
- Описание всех случаев выбывания и исключения субъектов из исследования
- Фармакокинетическая часть
- Отчет о валидации биоаналитической методики
- Аналитический отчет с индивидуальными хроматограммами

Фармакокинетическая часть отчета об исследовании биоэквивалентности



- Отчет необходимо детализировать настолько, чтобы фармакокинетический и статистический анализы можно было воспроизвести, то есть представить:
 - Все значения индивидуальных концентраций и фармакокинетических параметров;
 - Данные описательной статистики, включая геометрическое среднее, медиану, арифметическое среднее, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения;
 - Индивидуальные кривые «плазменная концентрация– время» (на линейной и логарифмической шкалах);
 - Метод получения фармакокинетических параметров из исходных данных;
 - Точечные оценки и 90 %-ные доверительные интервалы для отношения средних значений;
 - Результирующие таблицы дисперсионного анализа;

Валидационный отчет

- резюме проведенной валидации,
- описание использованного аналитического метода и, если применимо, его источник,
- описание метода количественного определения,
- описание стандартных образцов,
- калибровочные стандарты и образцы для контроля качества (КК),
- критерии приемлемости цикла,
- анализ:
 - таблица всех аналитических циклов с указанием дат и успешности или брака при их проведении с описанием причин последнего,
 - таблица результатов калибровки всех приемлемых аналитических циклов, включая аналитическую область, функцию отклика, экспериментально рассчитанные концентрации и точность,
 - таблица результатов КК всех приемлемых аналитических циклов (прецизионность и точность внутри цикла и между циклами); необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости,
 - данные по стабильности исходных и рабочих растворов, КК, охватывающие использованные условия хранения,
 - данные о селективности, НПКО, переносе, эффекте матрицы (если применимо) и линейности;
- неожиданные результаты, полученные в ходе валидации с полным обоснованием принятых мер,
- отклонения от метода и (или) СОП.

Аналитический отчет

Требования и подходы

- стандартные образцы,
- калибровочные стандарты и образцы для КК (условия хранения),
- критерии приемлемости цикла,
- описание количественного определения (краткое описание),
- схема движения образцов;
- анализ испытываемых образцов:
 - состав аналитического цикла.
 - таблица по всем аналитическим циклам и исследуемым образцам с указанием дат и результатов,
 - таблица результатов калибровки всех (успешных) аналитических циклов,
 - таблица результатов КК всех (успешных) аналитических циклов; необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;
- забракованные аналитические циклы,
- отклонения от метода и (или) СОП,
- повторный анализ, за исключением повторного анализа вследствие аналитических причин, как то забракованный цикл.

В приложении к отчету должны быть представлены демонстрационные хроматограммы, не менее 20%

Выявляемые проблемы

Общие

- Отсутствует возможность перепроверки результатов, представленных в отчетах. Не прослежен путь оценки информации для подготовки отчета. Соответствие отчета полученным данным не контролируется.
- Не предусмотрена возможность проведения нового КИ при получении результатов, оставляющих высокую степень неопределенности.
- Не используются специальные статистические подходы признания эквивалентности, подробно объясняющие выбор границ эквивалентности.
- Отсутствуют данные валидации аналитического метода и аналитический отчет

Частные ошибки планирования исследований биоэквивалентности

- Ошибки при выборе дизайна исследований;
- Ошибки при выборе исследуемой дозировки;
- Ошибки, связанные с включением/невключением субъектов в исследование;
- Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов;
- Ошибки при определении длительности забора образцов крови и выборе точек забора крови;
- Ошибки при выборе биоаналитического метода определения лекарственного вещества;
- Ошибки планирования БЭ ЛП с высокой вариабельностью или при наличии эндогенной концентрации вещества.



Ошибки при выборе дизайна исследований

Перекрестный, параллельный, повторный

- ЛП с длительным $T_{1/2}$ - перекрестный дизайн = увеличение длительности исследования (к примеру для лефлуномида $T_{1/2}$ коло 14 дней = период отмывки более 70 дней).

Более оптимальный - параллельный дизайн, особенно с точки зрения безопасности субъектов (только 1-кратный прием) не смотря, на его «минус» - менее точные результаты.

- Для высоковариабельных ЛП рекомендуется применять повторный дизайн исследования, где следует подтвердить, что у ЛП сравнения CV C_{max} превышает 30%.

Но зачастую возможность высокой вариабельности ЛП игнорируется.



Ошибки при выборе исследуемой дозировки

Полное отсутствие научного обоснования такого выбора при наличии нескольких дозировок (самая распространённая);

Не учитывается *линейность фармакокинетики* в заявленном диапазоне доз;

Отсутствует *информация о дополнительных дозировках* (чтобы рассчитывать на bioequiver для них);

Не учитывается *чувствительность аналитического метода* определения или безопасность для субъектов;

Не учитываются *зарубежные международные рекомендации* (например, рекомендации БЭ FDA по отдельным ЛП).

В протоколах просто констатируется, что исследоваться будет данная дозировка и «точка».



Ошибки, связанные с включением/невключением субъектов исследования

Здоровые добровольцы должны быть здоровыми!!!

Индекс массы тела для здоровых добровольцев - **18,5-30** или **$\pm 15\%$** от идеальной массы тела.

Границы САД, ДАД, ЧСС должны соответствовать здоровым людям - **100-130, 60-90, 60-90**.

В протоколе должно быть заложено **отсутствие отклонений от нормы в лабораторно-инструментальных обследованиях**.

Если планируется включение добровольцев с отклонениями от нормы, должны быть приведены **критерии того, какие отклонения будут считаться критичными для участия добровольца в исследовании** (к примеру, отклонения $\pm 5\%$ от ВГН или НГН; или отклонения требующие дополнительных срочных или плановых диагностических процедур).

При предоставлении результатов могут быть проблемы с доказательством приемлемости участия добровольцев в исследовании.



Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

От чего зависит количество субъектов (добровольцев) в исследовании БЭ?

Внутри индивидуальной вариабельности $Stax$ и AUC (обычно *менее 30%*, если *более 30%* - высоко-вариабельный ЛП);

Ожидаемого отклонения от референсного препарата «дельта» для $Stax$ и AUC (*обычно 5%*);

Выбранных пределов 90% доверительных интервалов $\log Stax$ и AUC (обычно *80-125%* для обоих, в РФ для $Stax$ *75-133%*);

Уровня значимости α (принято *5%*);

Мощность исследования (*не менее 80%*).



Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

Продолжение

Как определяется CV:

- в пилотных исследованиях;
- по данным литературы*;
- после первого этапа исследования БЭ с повторным дизайном.

*Выявление CV по данным литературы **не должно ограничиваться одним исследованием** с минимальным CV (меньшим чем в других исследованиях). Необходимо тщательный анализ множества случаев, чтобы CV был наиболее верным.



Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

Продолжение

Важное значение для определения количества добровольцев в исследовании БЭ имеет выбранный предел 90% доверительных интервалов $\log C_{max}$ и AUC.

Так за рубежом для обоих показателей необходимый интервал 80-125%.

В РФ до сих пор для всех ЛП разрешен интервал 75-133% для C_{max} . За рубежом расширение для C_{max} возможно только в случае если доказано, что препарат высоко вариабельный.

Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

К чему приводит признание более широкого допустимого предела БЭ

Table 5.1 Total sample sizes, n , needed to attain a power of 0.80, 0.90 for the multiplicative model, for an acceptance range $(\theta_1, 1/\theta_1) = (0.80, 1.25)$, $\theta = \exp(\mu_T) / \exp(\mu_R)$, $\alpha = 0.05$ and various CV_w .

Power	$CV_w(\%)$	θ							
		0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20
0.80	10.0	36	12	8	6	8	10	20	76
	12.5	54	16	10	8	10	14	30	118
	15.0	78	22	12	10	12	20	42	168
	17.5	104	30	16	14	16	26	56	226
	20.0	134	38	20	16	18	32	72	294
	22.5	168	46	24	20	24	40	90	368
	25.0	206	56	28	24	28	48	110	452
	27.5	248	68	34	28	34	58	132	544
	30.0	292	80	40	32	38	68	156	642
	32.5	340	92	46	36	44	78	180	748
	35.0	392	106	52	42	50	90	208	860

Bioequivalence studies in drug development : methods and applications / Dieter Hauschke, Volker Steinijans, Iris Pigeot, 2007



Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

К чему приводит признание более широкого допустимого предела БЭ

Table 5.2 Total sample sizes, n , needed to attain a power of 0.80, 0.90 for the multiplicative model, for of an acceptance range $(\theta_1, 1/\theta_1) = (0.75, 1.3333)$, $\theta = \exp(\mu_T) / \exp(\mu_R)$, $\alpha = 0.05$ and various CV_w .

Power	$CV_w(\%)$	θ									
		0.80	0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25
0.80	15.0	68	20	10	8	8	8	10	16	28	68
	17.5	92	26	14	10	10	10	12	20	36	92
	20.0	118	34	18	12	10	12	16	24	46	118
	22.5	148	42	20	14	12	14	20	30	58	150
	25.0	182	50	26	16	16	16	22	36	70	182
	27.5	218	60	30	20	18	20	26	44	84	218
	30.0	258	70	34	22	20	22	32	52	98	258
	32.5	300	82	40	26	24	26	36	60	114	300
	35.0	346	94	46	30	26	30	42	68	132	346
	37.5	392	106	52	34	30	34	46	76	150	394

Bioequivalence studies in drug development : methods and applications / Dieter Hauschke, Volker Steinijans, Iris Pigeot, 2007



Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

К чему приводит признание более широкого допустимого предела БЭ

При одинаково заданных параметрах
 α – 5%;
 P – 80%;
Ожидаемое отклонение от
референсного значения – 5%;
 CV – 25% (выбирается максимальный
коэффициент для $Stax$ или AUC)
Предел БЭ 80-125%.
 $N = 28$

При одинаково заданных параметрах
 α – 5%;
 P – 80%;
Ожидаемое отклонение от
референсного значения – 5%;
 CV – 25% (выбирается максимальный
коэффициент для $Stax$ или AUC)
Предел БЭ 75-133%.
 $N = 16$

Т.е. при расширении допустимого предела БЭ можно включать меньшее количество добровольцев.



Ошибки связанные с определением необходимого количества субъектов

К чему приводит признание более широкого допустимого предела БЭ

Таким образом если количество субъектов рассчитано для предела биоэквивалентности 75-133%, а не для 80-125%, т.е. с меньшим чем нужно количеством субъектов, на самом деле снижается мощность исследования.

Поэтому расчет количества добровольцев должен проводиться только с учетом предела признания БЭ 80-125%.

При этом более широкий предел признания БЭ для Стах может привести к тому, что если Стах действительно не попадает в диапазон 80-125% (как за рубежом), это будет говорить о том, что данный препарат там не будет признан биоэквивалентным.

Таким образом у нас существует больший риск выпуска на рынок менее качественного продукта.

Необходимо для всех препаратов не обладающих высокой вариабельностью применять стандартный предел признания биоэквивалентности 80-125%.



Ошибки при определении длительности забора образцов крови и выборе точек забора крови

Отсутствует адекватное научное обоснование длительности периода забора образцов

Указывается не правильный $T_{1/2}$ ЛС (ниже чем должно быть)

Пример:

В протоколе $T_{1/2}$ амлодипина указан 30-40 ч, длительность забора образцов - 72 ч.*

*Но: $T_{1/2}$ оригинального амлодипина (Норваск) – 35-50 часов. Проанализировав результаты 5 зарубежных исследований БЭ амлодипина, длительность забора была не менее 120 ч. Что соответствует рекомендациям по определению времени забора – $4 * T_{1/2}$.*

Вывод: необходимо увеличить длительность забора или обосновать длительность забора равную 72 часам.

**Длительность забора равная 72 ч возможна в случае если фаза абсорбции лекарственного вещества не превышает 72 часа.* 23



Ошибки при определении длительности забора образцов крови и выборе точек забора крови

Продолжение

Практически во всех протоколах отсутствует *обоснование точек времени* взятия образцов крови.

Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой - *не менее 3 - для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5 - для фазы ее снижения* (3 точки должны быть вокруг предполагаемой St_{max}).

Ошибки при выборе биоаналитического метода определения лекарственного вещества



В протоколе исследования должны быть представлены:

описание планируемого биоаналитического метода определения, план валидации методики (если методика еще не определена).

Если методика уже определена необходимо указать нижний предел количественного определения метода (должен быть не менее $1/20$ от S_{max});



Ошибки планирования исследований биоэквивалентности особых категорий лекарственных препаратов

- Ошибки при планировании исследований высоковариабельных препаратов – *связаны с высокой внутри индивидуальной вариацией (CV) C_{max}*
- Ошибки при планировании исследований эндогенных препаратов – *связаны с наличием базовой эндогенной концентрации (БЭК) соединения*

Высоко вариабельные препараты

Высокая внутри индивидуальная вариабельность Стат может зависеть от вариабельности субстанции (действующего вещества) или вариабельности состава лекарственной формы препарата (СЛФП).

Если ЛП высоко вариабельный при том, что субстанция не вариабельна, это говорит в пользу низкого качества ЛП (высокая вариабельность СЛФП)*



Высоковариабельные препараты

Вариабельность *обусловленная свойствами субстанции*:
вариабельная скорость и степень абсорбции вещества;
низкая степень абсорбции вещества; экстенсивный пре-
системный метаболизм.

Вариабельность обусловленная свойствами состава
лекарственной формы зависит от свойств
вспомогательных веществ, или может возникнуть из-за
влияния производственного процесса.

Также возможна высокая вариабельность связанная с
недостаточной чувствительностью аналитического
метода определения вещества в исследовании БЭ;
неудачно выбранных точках забора образцов крови.



Высоковариабельные препараты

В России:

- проблема высокой вариабельности ЛП, ранее должным образом не рассматривалась;
- было разрешено априорно принимать более широкий предел признания БЭ по показателю C_{max} .

За рубежом C_{max} и AUC должны быть в пределах признания БЭ 80-125%. Иначе высокую вариабельность необходимо подтвердить в исследовании с повторным дизайном.

Что безусловно правильно, т.к. это предъявляет более высокие требования к производственному и биофармацевтическому качеству ЛП. Т.е. снижает риск выпуска на рынок не качественного продукта.



Высоковариабельные препараты

Поэтому мы рекомендуем для Стах применять предел БЭ 80-125% для всех ЛП, и только в случае доказанной высокой вариабельности возможность расширения предела признания БЭ.

Или использовать, недавно принятый в FDA подход SABE.



ЛП аналоги эндогенных веществ

Не учитывается, что препарат является аналогом эндогенного вещества;

Не учитывается его фармакокинетические и фармакодинамические особенности;

Не учитывается что эндогенная концентрация может варьировать в течение суток и искажать оценку искомых параметров;

Отсутствовало обоснование достаточности длительности забора крови для определения эндогенной концентрации;

Не полно описан метод поправки на эндогенный уровень.



ЛП аналоги эндогенных веществ

В связи с этим были разработаны некоторые общие рекомендации в отношении таких ЛП.

- Исходные эндогенные концентрации соединения должны быть определены до приема исследуемых ЛП (и определяться на каждом этапе исследования);
- Если невозможно подавить синтез эндогенного соединения, следует использовать подход «коррекции/поправки на исходные значения» (метод вычитания стандартных исходных значений*). Исключением могут быть случаи, когда концентрация соединения после приема ЛП, значительно превышает исходные эндогенные концентрации.
- Диетическое потребление эндогенных соединений должно строго контролироваться и быть стандартизированным;
- Необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений;
- Можно рассматривать исследование в сверхтерапевтических дозах;
- Если по ряду причин в крови концентрация вещества не увеличивается следует рассмотреть возможность определения концентрации в других биологических жидкостях;
- Необходимо оценивать и влияние внешних факторов, таких циркадные ритмы, освещенность, температуру, влажность в помещении и др.
- Если ранее подобные исследования не проводились, следует провести собственное исследование нескольких дозировок референсного препарата, с целью определения, выбор каких параметров и/или биологических жидкостей может быть оптимальным для оценки биоэквивалентности.

**могут использовать и альтернативные методы при их обоснованности* 32



Ошибки при предоставлении результатов исследований БЭ

- При предоставлении результатов не представлен отчет валидации аналитической методики; или представлен отчет на другой лекарственный препарат.
- Не представлены хроматограммы добровольцев в количестве не менее 20%; или представлены хроматограммы для другого лекарственного препарата; хроматограммы нечитаемы; результаты хроматограмм не соответствуют значениям концентрации указанных в результирующих таблицах.
- В случае эндогенных препаратов необходимо всесторонне описывать полученные результаты, включая хроматограммы, подтверждающие базовые эндогенные концентрации соединения и подробные расчеты поправки на нее.
- Не представлены сведения подтверждающие, что добровольцы включены в исследование по правилам (без отклонений в результатах лабораторно-инструментальных методов обследований и результатах измерений АД, ЧСС, ЧД, температуры тела и др.). В случае таковых отклонений - отсутствует обоснование того, являются ли эти отклонения действительно клинически и фармакокинетически не значимыми.



Спасибо за внимание