

1 – ООО «Центр клинических исследований», 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Чехова, 14Б, лит. А

1 – Centre of Clinical Trials. Co Ltd., 14B, bd. A, Chekhova str., Saint-Petersburg, 191014, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: contact@centre-ct.ru
Тел.: 8 (800) 555 26 29

СТРАТЕГИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ КОПИЙ РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЧАСТЬ 3. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

К.А. Яценко¹, Е.А. Кузнецов¹, А.В. Аркадьева¹, В.С. Березина¹

Резюме. Приведенные в данной статье рекомендации, основанные на действующих в настоящее время нормативных документах и указаниях регуляторных органов по проведению клинических исследований биоэквивалентности и на профессиональном опыте авторов, помогут «медицинскому писателю» правильно спланировать клиническое исследование. В статье представлена информация о критериях выбора субъекта исследования, референтного препарата, оцениваемых доз и дизайна исследования, указаны ключевые характеристики биоаналитического метода, а также описаны параметры оценки биоэквивалентности и критерии оценки итогового протокола.

Ключевые слова: клинические исследования, биоэквивалентность, протокол, дизайн исследования.

CLINICAL DEVELOPMENT STRATEGY FOR COPIES OF PREVIOUSLY REGISTERED DRUGS. PART 3. PROTOCOL OF CLINICAL TRIAL OF BIOEQUIVALENCE

K.A. Yatsenko¹, E.A. Kuznetsov¹, A.V. Arkadjeva¹, V.S. Berezina¹

Abstract. Recommendations presented in the article are based on current regulations and guidelines of regulatory authorities on clinical trials of bioequivalence and professional experience of authors and will be useful for medical writers to plan clinical trial lege artis. Article gives information about choice of inclusion / exclusion criteria, reference, dosages evaluated, study design, bioanalytical method validation, outcome measures and acceptance criteria for resulting protocol.

Keywords: clinical trials, bioequivalence, protocol, study design.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» доля рынка отечественных лекарств в России должна существенно вырасти [1]. Увеличение числа отечественных воспроизведенных препаратов позволит снизить зависимость от импорта жизненно важных и необходимых лекарственных средств, что увеличит доступность общепринятых схем лечения в рамках медицинской помощи.

Социальная и экономическая целесообразность увеличения числа используемых дженериков во всем мире потребовала унификации требований к их качеству, безопасности и эффективности. В результате была сформулирована концепция биоэквивалентности дженерика оригинальному препарату, детально отраженная в многочисленных правилах, созданных регуляторными органами различных стран [2, 3]. Клиническая оценка биоэквивалентности, или фармакокинетической эквивалентности,

воспроизведенного лекарственного средства обоснованно выбранному препарату сравнения (в идеале – оригинальному лекарственному средству) является основным видом медико-биологического контроля его качества и позволяет сделать обоснованное заключение о качестве сравниваемых лекарственных средств по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности [3, 4]. Это снижает затраты на разработку и регистрацию препарата-дженерика и в конечном итоге способствует достижению экономической целесообразности его разработки [2–4].

Основным документом, регламентирующим проведение клинического исследования биоэквивалентности (КИ БЭ), является протокол. В данной статье сформулированы рекомендации по его разработке, основанные на общих правилах проведения КИ БЭ и профессиональном опыте специалистов ООО «ЦКИ», которые помогут «медицинскому писателю» правильно спланировать будущее исследование.

1. ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТОКОЛА КИ БЭ

Для подготовки протокола «медицинский писатель» должен обладать достаточной информацией как минимум двух видов:

а) требования и рекомендации официальных нормативных и методических документов, перечисленные в изданиях, в содержании и требованиях которых медицинский писатель должен хорошо ориентироваться для планирования КИ БЭ в РФ [5–13];

б) информация об исследуемом препарате: фармакодинамические и биофармацевтические свойства, спектр безопасности, особенности фармакокинетики; указанные сведения содержатся как в досье оригинального препарата, так и в мировой научной литературе, подробнее о работе с которой мы писали ранее [14].

2. ПРИМЕНИМОСТЬ ФОРМАТА КИ БЭ ДЛЯ БУДУЩЕЙ РЕГИСТРАЦИИ ПРЕПАРАТА

Объектом исследований БЭ являются воспроизведенные дозированные лекарственные средства (ЛС), предназначенные для внесосудистого, но не парентерального введения, при условии, что их действие опосредовано появлением лекарственного вещества в системном кровотоке. Оценка биоэквивалентности проводится для всех регистрируемых лекарственных форм, обеспечивающих немедленное или постепенное высвобождение лекарственного вещества или лекарственных веществ (в случае комбинированных препаратов).

Формат КИ БЭ как единственного предрегистрационного клинического исследования неприменим в следующих случаях:

а) если биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов невозможно подтвердить с помощью исследования биодоступности (препарат не попадает в системный кровоток, либо его действие не коррелирует с изменением концентрации в системном кровотоке);

б) для лекарственных препаратов биологического происхождения (вакцины, сыворотки, препараты человеческой крови и плазмы, биотехнологические препараты и проч.): клиническая разработка таких препаратов намного сложнее и, как правило, состоит из нескольких этапов, в том числе оценки сравнительной фармакокинетики (но не биоэквивалентности!);

в) для растительных¹ лекарственных препаратов, действующие вещества которых не в полной мере

¹Принципиально понятие биоэквивалентности может рассматриваться в отношении лекарственных препаратов растительного происхождения, но только в том случае, если препарат представляет собой / содержит в качестве единственного действующего вещества соединение растительной природы с известной структурой, а фармакодинамика препарата определяется его концентрацией в системном кровотоке.

охарактеризованы (т.е. их точный состав и количественное содержание всех действующих компонентов неизвестны).

3. КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПРОТОКОЛА КИ БЭ

Планирование КИ БЭ следует начинать с разработки ключевых положений протокола; собранные воедино, они представляют собой синопсис протокола клинического исследования. Рассмотрим их подробнее.

3.1. Характеристика популяции, планируемой для включения в КИ БЭ

Как и в любом другом клиническом исследовании, характеристика включаемых в КИ БЭ субъектов дается с помощью критериев включения/невключения. Исследования биоэквивалентности проводятся при назначении исследуемых препаратов здоровым добровольцам, за исключением случаев, когда препараты несут очевидную угрозу здоровью испытуемых, что делает такие исследования неэтичными. На практике в профильной популяции проводят исследования только высокотоксичных препаратов, в первую очередь препаратов с необратимой токсичностью (таких, как многие противоопухолевые препараты).

Все критерии, определяющие популяцию, можно условно разделить на две категории – стандартные (оговоренные нормами и правилами проведения КИ БЭ, содержащимися в соответствующих руководствах) и специфичные для исследуемых препаратов.

Стандартные критерии включения и невключения описывают состояние добровольца «здоров» и включают рамочные количественные показатели состояния различных органов и систем, которым должен удовлетворять доброволец до включения в исследование. Примерный перечень таких критериев представлен в таблице 1.

Специфичные критерии включения/невключения определяются действием конкретных исследуемых препаратов, например:

– при наличии данных о тератогенной активности препарата включение добровольцев женского пола недопустимо;

– если метаболизм препарата зависит от конкретной изоформы цитохрома Р-450, для снижения вариабельности фармакокинетических параметров желательна исключение участия в исследовании лиц с «быстрым» или «медленным» метаболизмом по результатам генотипирования по конкретной изоформе (критерий невключения при наличии анамнестических данных о результатах генотипирования либо

Стандартные критерии включения/невключения здоровых добровольцев для разработки протокола клинического исследования биоэквивалентности

Стандартные критерии включения добровольцев	Стандартные критерии неключения добровольцев
<ul style="list-style-type: none"> – мужчина/женщина в возрасте не менее 18 лет; – верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; – индекс массы тела не менее 18,5 и не более 30 кг/м²; – для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 мес. до начала исследования. 	<ul style="list-style-type: none"> – отягощенный аллергологический анамнез; – лекарственная непереносимость; – хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови; – хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии); – острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования; – регулярный прием лекарственных средств менее чем за 2 недели до начала исследования; – прием лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования; – донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 мес. до начала исследования; – прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 50 мл спирта) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными средствами; – курение более 10 сигарет в день; – участие в I фазе клинического испытания / клиническом исследовании биоэквивалентности / сравнительной фармакокинетики лекарственных средств менее чем за 3 мес. до начала исследования.

критерий исключения при отсутствии таких данных и генотипировании в рамках исследования);

– исключение добровольцев, имеющих операторские профессии, при исследовании препарата с ярко выраженным седативным эффектом.

3.2. Выбор препарата сравнения

Согласно GCP планирование клинического исследования (а значит, и выбор референтного препарата) необходимо осуществлять в соответствии с принципами доказательной медицины и в рамках, установленных локальным законодательством.

По требованиям ЕМА выбор референтного препарата подчиняется исключительно логике использования для сравнения препарата с доказательной базой наибольшей ценности; таким образом, приоритет отдается оригинальному препарату [5]. При отсутствии такого препарата на мировом рынке в качестве референтного выбирается воспроизведенный препарат, биоэквивалентность которого оригинальному доказана. В иных случаях выбирают доступный воспроизведенный препарат с наилучшей доказательной базой.

В Российской Федерации эта логика вступает в противоречие с приоритетом регистрации препарата на территории нашей страны, установленным 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», согласно которому в качестве референтного может быть использован только зарегистрированный в РФ препарат [6]. Таким образом, сравнение в предрегистрационном клиническом исследовании биоэквивалентности дженерика с незарегистрированным оригинальным

препаратом с целью последующей регистрации дженерика становится невозможным.

Эта логика понятна, если впервые зарегистрированный на территории РФ воспроизведенный препарат не вызывает вопросов с точки зрения имеющейся у него доказательной базы и сходства с оригинатором.

Однако, если «медицинский писатель» сталкивается с так называемыми нетипичными случаями, у него возникает масса вопросов. Какой препарат сравнения следует выбирать, если оригинальный препарат зарегистрирован в РФ позднее своего дженерика и их инструкции по медицинскому применению различаются? Как относиться к данным, полученным в клиническом испытании биоэквивалентности, где в качестве препарата сравнения пришлось выбрать зарегистрированный в РФ дженерик, собственные доклинические и клинические исследования которого отсутствуют, однако имеются указания на клинические исследования биоэквивалентности, проведенные за рубежом, но эти данные недоступны для широкой общественности? Как поступить разработчику, если в РФ зарегистрирован только дженерик, качество, эффективность и безопасность которого никогда не сравнивались с оригинальным препаратом или отличаются от него?

Так же как и многие другие, наши специалисты периодически задаются этими вопросами. Их типичность вынуждает нас следовать следующему алгоритму:

– по умолчанию в качестве референтного мы выбираем оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации и располагающий доказательной базой эф-

фективности и безопасности (вне зависимости от даты регистрации его дженериков);

- при отсутствии такого препарата выбираем впервые зарегистрированный в РФ воспроизведенный препарат из числа тех, качество, эффективность и безопасность которых доказаны в соответствии с оригинальным препаратом;

- при его отсутствии выбираем впервые зарегистрированный в РФ воспроизведенный препарат, качество, эффективность и безопасность которого доказаны, но не в сравнении с оригинальным препаратом;

- в остальных случаях (например, если в РФ зарегистрирован только дженерик без какой-либо вменяемой доказательной базы) до выбора референтного препарата мы предпочитаем сделать письменный запрос регулятору и далее действуем в соответствии с полученным от него официальным ответом, ссылку на который приводим в пояснительной записке к протоколу клинического исследования.

Отметим другие немаловажные аспекты выбора препарата сравнения.

С точки зрения логики ЕМА [5] все препараты с немедленным высвобождением следует рассматривать как одну лекарственную форму. Это означает, что с точки зрения фармакокинетических особенностей таблетки и капсулы могут считаться сравнимыми лекарственными формами. И в качестве препарата сравнения необходимо выбирать ту лекарственную форму препарата-оригинатора, для которой были проведены доклинические и клинические исследования эффективности/безопасности. Например, если оригинальный препарат X фирмы Y выпускается в таблетках и капсулах и капсулы были зарегистрированы как биоэквивалентные таблетированной форме этого препарата, а таблетки регистрировались как оригинальный препарат, то для регистрации в РФ воспроизведенного препарата в капсулах в качестве препарата сравнения корректнее выбрать оригинальный препарат X в таблетках.

Также стоит обратить внимание на то, что при планировании клинического исследования биоэквивалентности допустимо использование в качестве референтного препарата, содержащего соли, простые и сложные эфиры, изомеры и их смеси, комплексы или производные изучаемого действующего вещества. В случае доказательства биоэквивалентности результаты такого клинического исследования могут быть также использованы в комплексе доказательной базы возможности взаимозаменяемости препаратов [6].

3.3. Определение исследуемых доз

Ниже перечислены общие принципы, которыми следует руководствоваться при выборе дозировки исследуемого препарата с линейной фармакокинетикой:

- если препарат нетоксичен/малотоксичен, рекомендуется назначать максимальную терапевтическую дозу;

- если препарат токсичен, возможно обоснованное назначение средней терапевтической дозы. Использование минимальной дозы не рекомендуется из-за эффекта прецизионности, она может быть использована только при подтвержденной высокой растворимости фармацевтической субстанции. При этом психотропные и антиВИЧ-препараты рекомендуется назначать в небольших/наименьших терапевтических дозах;

- если планируемый к применению аналитический метод малочувствителен, возможно обоснованное назначение препарата в сверхтерапевтических дозах, если препарат хорошо переносится здоровыми добровольцами и отсутствуют ограничения по степени абсорбции/растворимости действующего вещества в этой дозе.

Общие принципы, которыми следует руководствоваться при выборе дозировки *исследуемого препарата с нелинейной фармакокинетикой*:

- если в терапевтическом диапазоне степень увеличения AUC больше степени увеличения дозы, исследование биоэквивалентности обычно проводится с использованием наибольшей дозировки;

- для лекарственных препаратов, чья AUC в терапевтическом диапазоне увеличивается меньше, чем соответствующее увеличение дозы, исследование биоэквивалентности в большинстве случаев требуется проводить для наибольшей и для наименьшей дозировок (или для дозировки, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне), то есть в этом случае проводится два исследования биоэквивалентности;

- если нелинейность не обусловлена низкой растворимостью, а объясняется, например, насыщением переносчиков и соблюдаются условия применимости процедуры «биовер», а сравниваемые препараты не содержат вспомогательных веществ, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта или белки-переносчики, достаточно проведения исследования биоэквивалентности с наименьшей дозировкой (или дозировкой, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне).

Выбор других дозировок может быть обоснован низкой чувствительностью аналитического метода, когда проведение исследования с наименьшей дозировкой невозможно, или связан с соображениями безопасности или переносимости, когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо.

Для воспроизведенных препаратов, выпускаемых в нескольких дозировках, возможно упрощение клинической разработки. В частности, используется схема «биовер», согласно которой исследование биоэквивалентности проходит только с одной из дозировок, а остальные проходят только тест сравни-

тельной кинетики растворения (ТСКР) без клинической части [6, 7]. Схема «биоэвейвер» на территории РФ может использоваться только для регистрации дополнительных дозировок лекарственного препарата при условии, что для основной дозировки обязательно проводится исследование *in vivo*, тогда как мировая практика предполагает аргументированную возможность принципиальной замены исследования фармакокинетики *in vivo* на исследование ТСКР, по результатам которого возможна регистрация как основной, так и дополнительных дозировок препарата-дженерика [15].

Кроме того, для случаев, когда отличия по составу всех прочих доз укладываются в разность форм выпуска с минимальным и максимальным содержанием действующего вещества, достаточно данных, полученных в исследовании этих двух наиболее резко различающихся по составу дозировок. Указанный подход получил название «исследование крайних вариантов» или «bracketing».

В связи с тем, что возможность выбора сокращения числа исследуемых доз определяется не только характером фармакокинетики исследуемого препарата, но также рядом технологических критериев (сходство составов либо технологических процессов), для принятия такого решения «медицинскому писателю» требуется консультация специалиста по регистрации.

3.4. Выбор дизайна исследования

Дизайн КИ БЭ должен быть спланирован таким образом, чтобы влияние лекарственной формы и состава лекарственного препарата на фармакокинетические параметры можно было отличить от влияния других факторов. В связи с этим «медицинскому писателю» необходимо обратить внимание на следующие характеристики:

– *период полувыведения препарата $T_{1/2}$* : для всех препаратов с длительным периодом полувыведения (более 24 ч) лучше выбирать параллельный дизайн; для всех препаратов с $T_{1/2}$ менее 24 ч перекрестный дизайн применим, если препарат не является высокотоксичным;

– *внутрииндивидуальный коэффициент вариации (CV)*: если он превышает 30%, препарат считается высоковариабельным и для его исследования должен использоваться повторный дизайн (3- или 4-этапная перекрестная схема исследования);

– *токсичность препарата*: для высокотоксичных препаратов может быть неприменим стандартный дизайн с повторным назначением;

– *популяция, на которой проводится исследование*: во многих случаях исследование, проводимое в профильной популяции (с участием пациентов), неэтично делать с назначением однократной дозы; в таком случае возможны дизайны с оценкой фармакокинетики равновесной концентрации или с назначением повторных доз;

– *чувствительность аналитического метода*: в случае, если метод малочувствителен, а назначение сверхтерапевтических доз невозможно / не решает проблемы, возможен дизайн с многократным введением препарата и определением равновесной концентрации.

3.5. Временной диапазон отбора образцов крови

В общем случае необходимо не менее 3 точек для фазы первоначального возрастания кривой, не менее 3 точек вокруг предполагаемой C_{max} и не менее 5 точек на линейной фазе снижения.

Для препаратов с немедленным высвобождением (таблетки, капсулы, то есть все лекарственные формы с немодифицированным и непролонгированным высвобождением), фаза абсорбции которых не превышает 72 ч, вне зависимости от $T_{1/2}$ отбор образцов в течение более 72 ч не требуется и для оценки биодоступности используется показатель AUC_{0-72} .

Для всех прочих препаратов отбор проб должен проводиться до тех пор, пока AUC_{0-t} не составит более 80% от $AUC_{0-\infty}$. Обычно для этого достаточно 4 периодов полувыведения.

3.6. Размер выборки для проведения КИ БЭ

В исследование должны быть включены испытуемые в количестве, достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20%-х различий между показателями сравнения. Число испытуемых определяется в первую очередь вариабельностью фармакокинетических параметров AUC и C_{max} . Основные данные, необходимые для расчета выборки, а именно вариабельность фармакокинетических параметров и объем выборок в предшествующих исследованиях, могут быть получены в ходе анализа литературы с результатами предшествующих исследований биоэквивалентности или фармакокинетических свойств изучаемых препаратов. Минимально возможное число субъектов для КИ БЭ, данные которых должны быть включены в итоговый анализ, составляет 12 человек [7], для большинства препаратов с коротким периодом полувыведения и небольшой вариабельностью фармакокинетических параметров это количество равно 18. С увеличением вариабельности минимально достаточный объем выборки значительно возрастает и может достигать 40 субъектов и более.

Одной из наиболее частых ошибок «медицинского писателя», из-за которой могут быть поставлены под угрозу сроки, бюджет и конечные итоги исследования, является ограничение числа включаемых в исследование субъектов минимально необходимым расчетным количеством. Для включения в протокол необходимо учесть риски преждевременного выбывания субъектов:

- не прошедших скрининговые обследования;
- прошедших скрининговые обследования, но исключенных из исследования после получения первой дозы препарата по разным причинам: развитие НЯ, нежелание или невозможность принять участие в очередном этапе, несоответствие показателей крови/мочи лабораторным нормам накануне следующего этапа и проч.

В анамнестически здоровой популяции количество лиц, не прошедших скрининг, с учетом имеющейся медицинской практики и узких критериев включения/невключения может составлять до 50%. Как правило, на последующих этапах число выбывающих здоровых добровольцев невелико и редко достигает 20%. В профильной популяции уровень выбывания на последующих этапах (при возможности использования перекрестного дизайна) может быть более значительным – до половины всех рандомизированных субъектов. «Медицинский писатель» должен учесть эти и другие «потери» субъектов и соответствующим образом увеличить предельный объем набора субъектов, отображаемый в протоколе, страховых документах и разрешении регулятора на проведение КИ БЭ. Кроме того, для обеспечения качества результатов при условии неравномерного набора добровольцев рекомендуется вводить в план дисперсионного анализа дополнительный фактор «группа», учитывающий принадлежность добровольца к той или иной группе одновременного дозирования в клиническом центре.

3.7. Параметры оценки биоэквивалентности исследуемых препаратов.

Для КИ БЭ с однократным введением исследуемого препарата определяют следующие фармакокинетические параметры:

- площадь под ФК-кривой от 0 до t AUC_{0-t} ;
- площадь под ФК-кривой от 0 до ∞ $AUC_{0-\infty}$;
- остаточную площадь;
- максимальную концентрацию C_{max} ;
- время достижения максимальной концентрации T_{max} ;
- скорость терминальной элиминации λ_z ;
- время полувыведения препарата $T_{1/2}$;
- дополнительно определяются объем распределения лекарственного вещества (V_d), клиренс (Cl), среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества (MRT), константа скорости элиминации лекарственного вещества (k_{el}).

При этом, если отбор образцов продолжается в течение 72 ч и в 72 ч концентрация препарата все ещё определяется, описывать $AUC_{0-\infty}$ и остаточную площадь не обязательно, достаточно описать только AUC_{0-72} . При этом анализируют площадь под ФК-кривой от 0 до t AUC_{0-t} или площадь под ФК-кривой

от 0 до 72 ч AUC_{0-72} соответственно и максимальную концентрацию C_{max} . Отношение данных параметров исследуемого препарата к референтному препарату должно лежать в интервале 80,00–125,00% при 90%-м доверительном интервале.

В исследовании *равновесной концентрации для ЛП с немедленным высвобождением* определяются следующие фармакокинетические параметры:

$AUC_{0-\tau}$ – равновесная AUC в интервале между очередным применением препарата;

$C_{max, ss}$ – равновесная концентрация;

$t_{max, ss}$ – время достижения равновесной концентрации.

При этом анализируемые параметры и допустимые границы признания БЭ следующие: анализируют равновесную AUC в интервале между очередным применением препарата $AUC_{0-\tau}$ и равновесную концентрацию $C_{max, ss}$; отношение данных параметров исследуемого препарата к параметрам референтного препарата должно лежать в интервале 80,00–125,00% при 90%-м доверительном интервале. Статистическая оценка времени достижения максимальной концентрации T_{max} не требуется, достаточно приведения описательной статистики и сравнения средних дисперсионным или иными способами анализа.

Приведенные критерии применимы не во всех случаях. В частности, для препаратов, у которых терапевтическая и токсическая дозы достаточно близки, из соображения безопасности допустимый интервал для AUC принято сужать до 90,00–111,11%. Для препаратов, у которых различие AUC при многократном введении одному и тому же пациенту превышает 30% или характерна высокая вариабельность по C_{max} , в определенных случаях границы признания биоэквивалентности могут быть расширены (максимум до 69,84–143,19%) в зависимости от размера коэффициента вариации (CV) [7].

3.8. Описание биоаналитического метода

В протоколе клинического исследования необходимо привести ключевые параметры валидированного биоаналитического метода определения анализируемого вещества в биологических пробах, полученных у добровольцев. Следует указать название биоаналитического метода, наименование оборудования, описать метод детектирования исследуемого вещества и упомянуть ключевые экспериментальные условия, также необходимо охарактеризовать метод извлечения исследуемого вещества из биологических проб и оценить степень экстракции с использованием стандартных образцов. Кроме того, рекомендуется обосновать выбор внутреннего стандарта. Ключевыми характеристиками биоаналитического метода являются его специфичность, нижний предел количественного определения (он должен обеспечивать определение концентрации $\leq 5\%$ от C_{max}), калибровочная кривая в исследуемом диапазоне концентраций, точ-

ность, воспроизводимость и стабильность [7]. В рамках описания биоаналитического метода в составе протокола допустимым является приведение данных только о краткосрочной стабильности, тогда как сведения о долгосрочной стабильности могут быть приведены в рамках итогового отчета об исследовании.

4. ДОРАБОТКА ПРОТОКОЛА И ОЦЕНКА ИТОВОГО ДОКУМЕНТА

Каждая компания разрабатывает свои методы оценки протоколов клинических исследований. По нашему мнению, качественный протокол КИ БЭ должен иметь следующие характеристики:

– структура протокола соответствует имеющимся стандартам (GCP, 61-ФЗ, стандартам организации);

– выбор исследуемой популяции, дизайна, препарата сравнения, режима дозирования, гипотезы и соответствующего им расчета выборки, а также итогового количества субъектов аргументированно обоснован, и это обоснование описано в протоколе;

– информация о маркировке и учете препаратов является полной и соответствует документам на исследуемый продукт;

– график отбора проб идентичен описанию визитов;

– критерии невключения, описанные риски и информация о препарате соответствуют друг другу;

– описание биоаналитического метода и предварительной пробоподготовки приведены полностью и соответствуют друг другу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка биоэквивалентности позволяет сделать обоснованное заключение о качестве дженерикового препарата и относится к ключевым составляющим процесса его вывода на рынок. Профессионально, грамотно и со знанием действующего законодательства спланированное КИ БЭ – необходимая составляющая его успешного проведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Н. Миронов. Основные направления деятельности и перспективы развития федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации // Вестник НЦЭСМП. 2011. № 1. С. 4–10.
2. K.K. Midha, G. McKay. Bioequivalence; its history, practice, and future // AAPS J. 2009. № 11(4). P. 664–670.
3. D. Carpenter, D. Tobbell. Bioequivalence: the regulatory career of a pharmaceutical concept // Bull Hist Med. 2011. № 85(1). P. 93–131.
4. С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина. Оригинальные лекарственные препараты и их копии: проблема выбора // Артериальная гипертензия. Лекция для врачей. 2009. № 2(15). С. 48–51.
5. Guideline on the investigation of bioequivalence / EMA. 2010.
6. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями на 29 декабря 2015 года.
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. / ФГБУ НЦЭСМП. – М.: Гриф и К, 2014. С. 186–215.
8. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. Версия 2.0 от 02.02.2015.
9. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. – М.: Стандартинформ, 2006. 34 с.
10. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические рекомендации. – М. 2008.
11. Руководство по исследованию биоэквивалентности № CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, утв. 20.01.2010 Комитетом по лекарственным препаратам для медицинского применения Европейского агентства по лекарственным средствам. [EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010.]
12. Исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов для внутреннего применения – общее рассмотрение (март 2003). [Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. FDA. 2003.]
13. Рекомендации по проведению исследований биоэквивалентности отдельных лекарственных препаратов (641 препарат). Июнь 2010. [Bioequivalence Recommendations for Specific Products, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, June 2010.]
14. А.В. Аркадьева, К.А. Яценко, В.С. Березина. Стратегия клинической разработки копий ранее зарегистрированных лекарственных препаратов. Часть 2. Качественный обзор литературных данных // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 3(12). С. 166–169.
15. Proposal to Waive in Vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-release, Solid Oral Dosage Forms // WHO Technical Report Series. 2006. № 937. Annex 8.
16. А.В. Соколов, Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, Е.Б. Нечаева, С.Е. Милкина. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2012. № 1. С. 43–49.