



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

**ФДМО**  
ФАРММЕДОБРАЩЕНИЕ

# Оценка обоснованности результатов признания биоэквивалентности воспроизведенных препаратов на основе результатов сравнения с одним референтным препаратом на примере препаратов иматиниба и такролимуса

Горячев Дмитрий Владимирович, д.м.н.  
Директор Центра экспертизы и  
контроля готовых лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



**Актуальность: воспроизведенные препараты, признаются взаимозаменяемыми без прямого сравнения друг с другом при условии их биоэквивалентности одному референтному препарату**



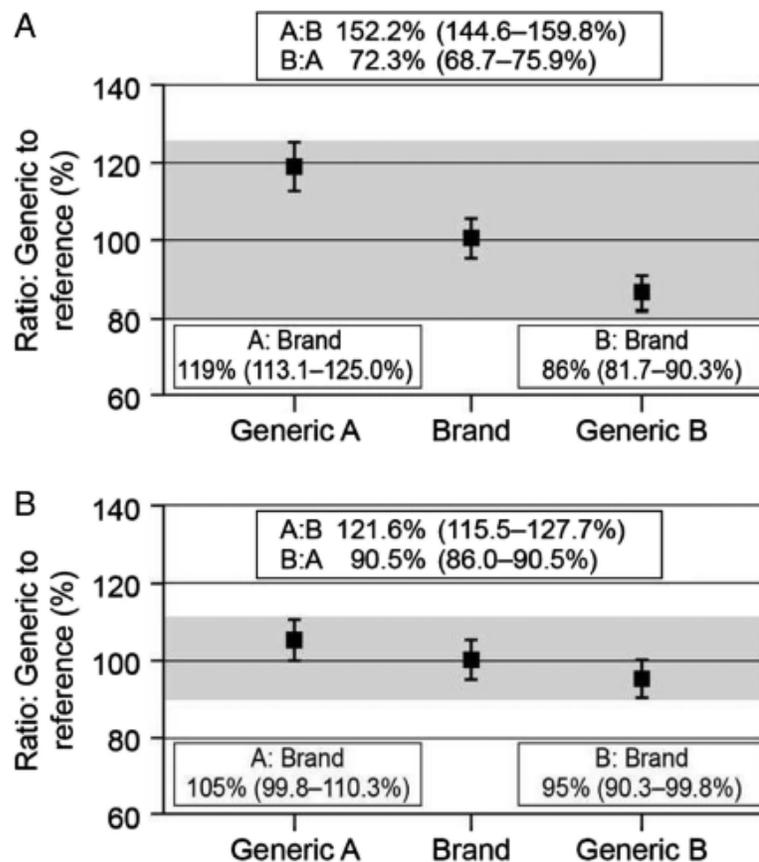


OPEN ACCESS

REVIEW

## Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation

Johnston A. *Eur J Hosp Pharm* 2013;**20**:302–307. doi:10.1136/ejhpharm-2012-000258



**Figure 2** Bioequivalence and interchangeability. (A) Normal bioequivalence limits (80%–125%). (B) Bioequivalence limits for narrow therapeutic index drugs (90%–111%). Generic A and generic B each show bioequivalence to the branded product, but generic A is not bioequivalent to generic B, as the 90% CIs for the mean ratios lie outside the bioequivalence limits.

**Table 1** Biopsy-proven acute rejection episodes at 6 months post-transplant in adult *de novo* kidney transplant recipients<sup>24</sup>

	Gengraf (n=88) (%)	Neoral (n=100) (%)	p value
First rejection episode	39	25	0.04
Second rejection episode	13	4	0.03
Antibody-treated acute rejection			
All rejections	19	8	0.02
First rejection	11	7	0.30
Second rejection	8	1	0.02

had significantly higher inpatient variability for ciclosporin trough concentrations than those treated with Neoral ( $p < 0.05$ ).<sup>24</sup>

Previous studies have shown that increased within-patient variability in ciclosporin concentrations is associated with poorer outcomes and higher treatment costs following transplantation.<sup>25–28</sup> An analysis of 204 transplant recipients showed that the time to chronic rejection over 5 years was significantly longer among patients with less variable ciclosporin concentrations than those with variable concentrations.<sup>27</sup> Similar findings have been observed with tacrolimus therapy. A study of 297 kidney transplant recipients at a single centre showed that low within-patient variability in tacrolimus clearance was associated with significantly better graft survival compared with high within-patient variability (figure 3).<sup>29</sup> Patients with low variability in tacrolimus clearance had significantly better graft survival compared with those with high variability.

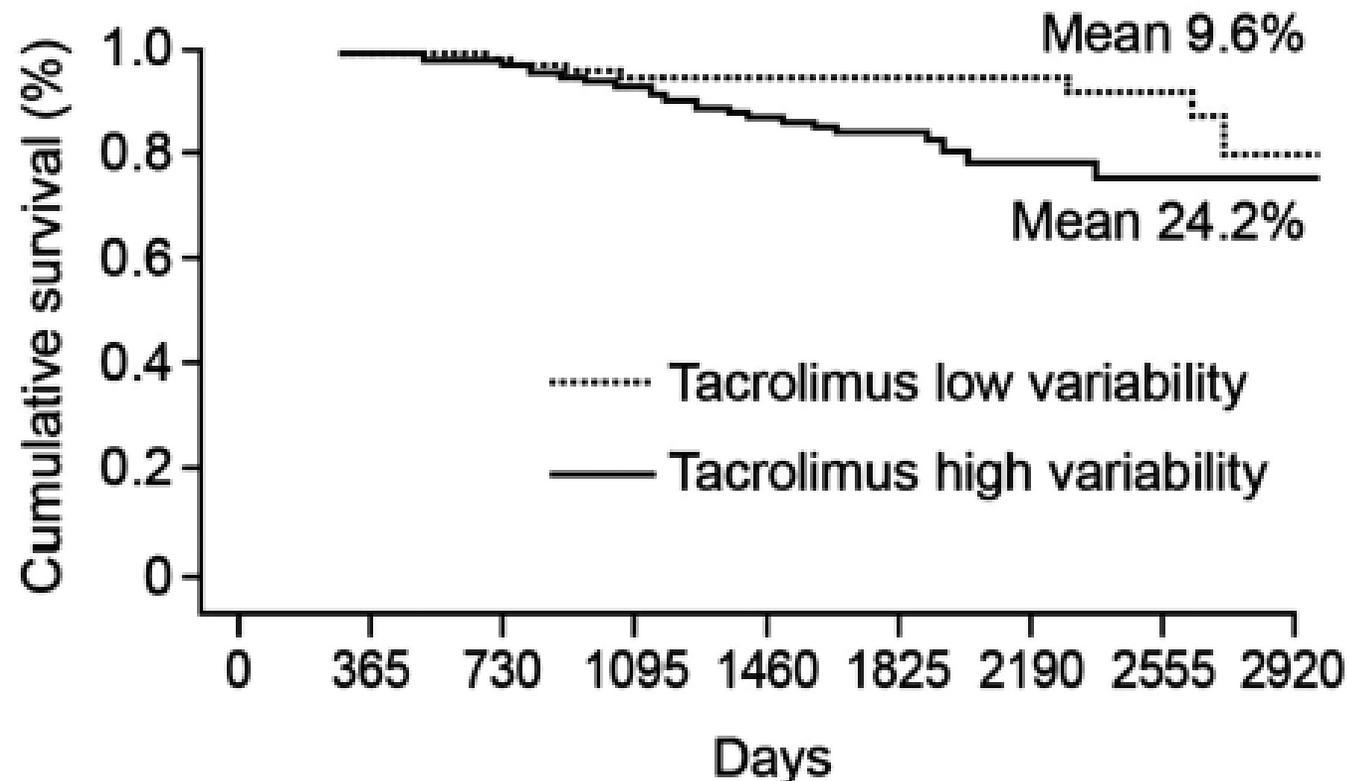
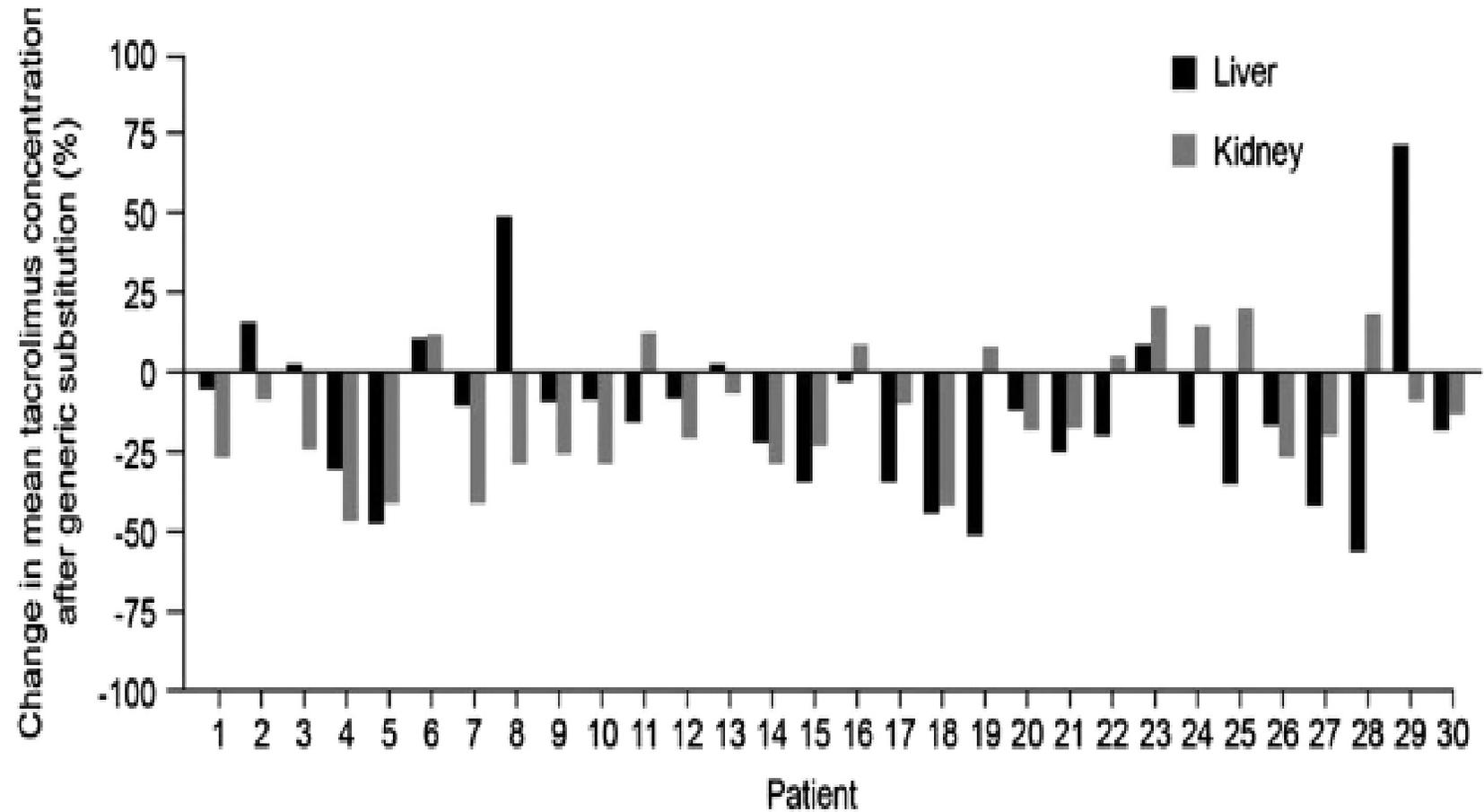


Figure 3 Graft survival for kidney transplant patients with low and high within-patient variability for tacrolimus clearance. Reprinted from Borra *et al*, 2010.<sup>29</sup>

Figure 4 Percentage change in tacrolimus blood trough concentrations following conversion to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients. Data shown for transplant recipients (kidney, n=30; liver, n=30) whose dosing regimen remained unchanged following 1:1 dose conversion. Adapted from Momper *et al*, 2011.<sup>30</sup>





# ПРОБЛЕМА ЗАМЕНЫ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проблема замены воспроизведенных препаратов *по материалам с участием MHRA. Which medicines should be considered for brand-name prescribing in primary care? November 2017. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. [cited 29/11/2017]. Available from: [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)*

Группы препаратов	МНН
<b>ЖКТ</b>	Пероральные препараты месалазина
<b>Кардиология</b>	Дилтиазем в модифицированных лекарственных формах, Нифедипин в модифицированных лекарственных формах
<b>Пульмонология</b>	Порошковые ингаляторы, Теофиллин в модифицированных лекарственных формах, Беклометазона дипропионат, дозированные ингаляторы
<b>Психотропные</b>	Препараты лития
<b>Наркотические</b>	Фентанил пластыри, Трамадол в модифицированных лекарственных формах
<b>Противоэпилептические</b> , Категория 1 (необходимо придерживаться определенно выбранного препарата)	Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин, Примидон
Категория 2 (требуется тщательный мониторинг при смене препарата)	Клобазам, Эсликарбазепин, Клоназепам, Ламотриджин, Оксикарбазепин, Перампанел, Ретигабин, Руфинамид, Топирамат, Вальпроат, Зонисамид
<b>Иммуносупрессивные</b>	Микофенолат, Циклоспорин, Такролимус (при применении для профилактики отторжения)
<b>Препараты с узким терапевтическим диапазоном</b> (по данным зарубежных регуляторов ICH)	Дигоксин, Варфарин, Этинилэстрадиол, Левотироксин



**Оценка результатов косвенного  
сравнения воспроизведенных  
препаратов друг с другом по отношению  
AUC<sub>0-t</sub> и C<sub>макс</sub>  
на основании исследований  
биоэквивалентности в сравнении с  
оригинальным препаратом**



## Investigation into the interchangeability of generic formulations using immunosuppressants and a broad selection of medicines

Yang Yu<sup>1,2</sup> · Steven Teerenstra<sup>2,3</sup> · Cees Neef<sup>2,4</sup> · David Burger<sup>5</sup> · Marc Maliepaard<sup>2</sup>

Расчеты ведутся исходя из полной уверенности в проведении анализа в рассматриваемых исследованиях на основе стандартной модели (в т.ч. логарифмированные данные для проведения дисперсионного анализа).

Отношение (R) между вторым и первым воспроизведенным препаратами (G2/G1) для  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  строится на основании уравнения,

$$(1) \quad \ln R \left( \frac{G2}{G1} \right) = \ln R(BE2) - \ln R(BE1)$$

90% ДИ строятся на основании уравнения 3, стандартную ошибку для которого ( $SE_d$ ) вычисляют исходя из стандартного уравнения 2, описывающего стандартные свойства объединенной дисперсии.

$$(2) \quad SE_d = \sqrt{SE1^2 - SE2^2}$$

$$(3) \quad \ln 90\% ДИ = R \left( \frac{G2}{G1} \right) \pm t(df) SE_d \quad d.f. = n1 + n2 - 2$$

Расчет SE1 и SE2 велся исходя из степеней свободы и логарифмированных значений полученных границ 90%ДИ исследований воспроизведенных препаратов.

Учитывая, что отношение для воспроизведенных препаратов может быть как прямым, так и обратным (G2/G1 или G1/G2) был выбран подход выбора соотношения превышающего 1,00.



- ✓ Материалом для проведения анализа стали отчеты по изучению биоэквивалентности препаратов двух фармакологических групп.
- ✓ Отчеты получали цифровой кодировку, с целью сохранения конфиденциальности информации.
- ✓ Отбор исследований проводился на основании соблюдения стандартных условий набора добровольцев, факта доказательства биоэквивалентности, оценки одних дозировок, и применения стандартного способа расчета основного результата.



- ✓ Для анализа были выбраны 12 исследований биоэквивалентности иматиниба. 2 исследования были исключены в связи с невозможностью сопоставления дизайна, условий набора. 2 из 10 включенных в анализ исследования анализировали дозу 400 мг, остальные 100 мг.
- ✓ Проанализировано 5 исследований такролимуса: 4 исследования дозы 5 мг и 1 исследование дозы 2 мг.
- ✓ В результате анализ проводился для 10 препаратов иматиниба в дозе 100 и 400 мг. Для всех воспроизведенных препаратов сравнение проводилось с препаратом «Гливек®» таблетки, покрытые оболочкой. Препараты такролимуса сравнивались с препаратом «Програф».





Активный компонент и доза	Число исследований	Численность	Дизайн
Иматиниб 400 мг	2	От 18 и 24	Перекрестное, две последовательности, два периода
Иматиниб 100 мг	8	От 18 до 30	Перекрестное, две последовательности, два периода
Такролимус 5 мг	4	От 24 до 42	Перекрестное, две последовательности, два периода
Такролимус 2 мг	1	32	Перекрестное, две последовательности, два периода



# ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВКЛЮЧЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИМАТИНИБА

Номер исследования	N	AUC 0-t			Cмакс		
		Отношение Средних геометрических	L	U	Отношение Средних геометрических	L	U
1	24	112	106	121	91	86	122
2	24	100	94	122	101	92	124
3	23	101,43	85,29	120,62	102,39	89,94	116,56
4	27	98,32	93,11	103,83	94,57	89,22	100,24
5	22	92,4	85,3	100,2	95,7	89,5	102,22
6	18	99,218	90,21	109,13	103,558	94,442	113,553
7	30	98,8	96,85	100,92	98,8	96,57	101,24
8	18	97,1	84,2	112	102,8	89,8	117,7
10	24	98,9	80,4	121,8	94,4	87,6	101,6
11	24	98	96	101	100	98	102

L – нижняя граница 90% ДИ

U – верхняя граница 90% ДИ



# ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВКЛЮЧЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТАКРОЛИМУСА

Номер исследования	N	AUC 0-t			C <sub>макс</sub>		
		Отношение Средних геометрических	L	U	Отношение Средних геометрических	L	U
1	38	103,42	94,43	113,27	102,57	92,96	113,16
2	42	104,9	99,24	110,89	101,1	91,69	114,6
3	36	111,6	103,6	120,16	112,8	105,92	120,2
4	24	100	97	103	100	93	107
5	32	102,43	95,6	109,75	106,61	99,2	114,45

L – нижняя граница 90% ДИ  
U – верхняя граница 90% ДИ



**Для препаратов иматиниба оценено 45 сравнений для косвенной оценки биоэквивалентности.**

**Для препаратов Такролимуса оценено 10 сравнений**

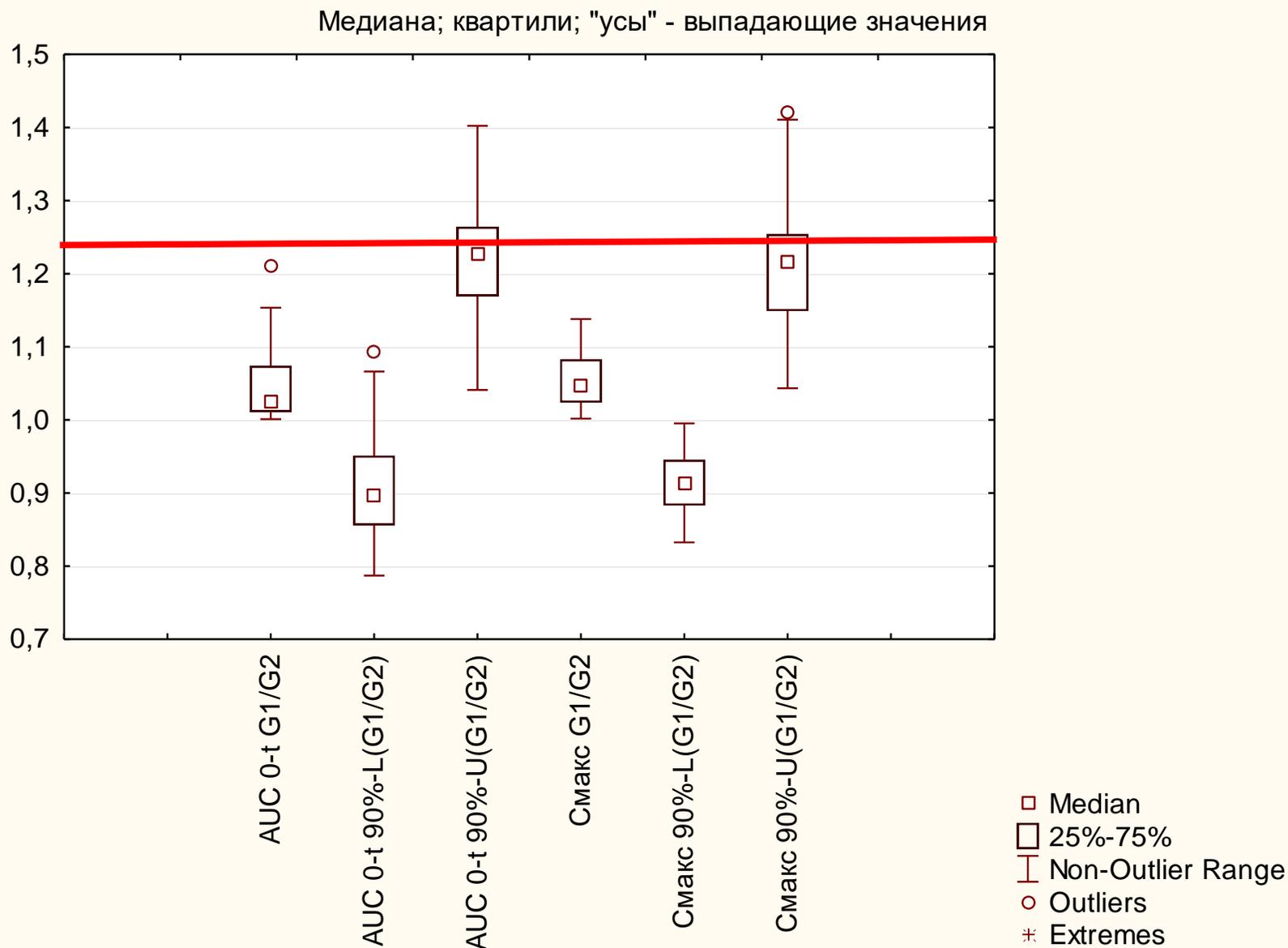


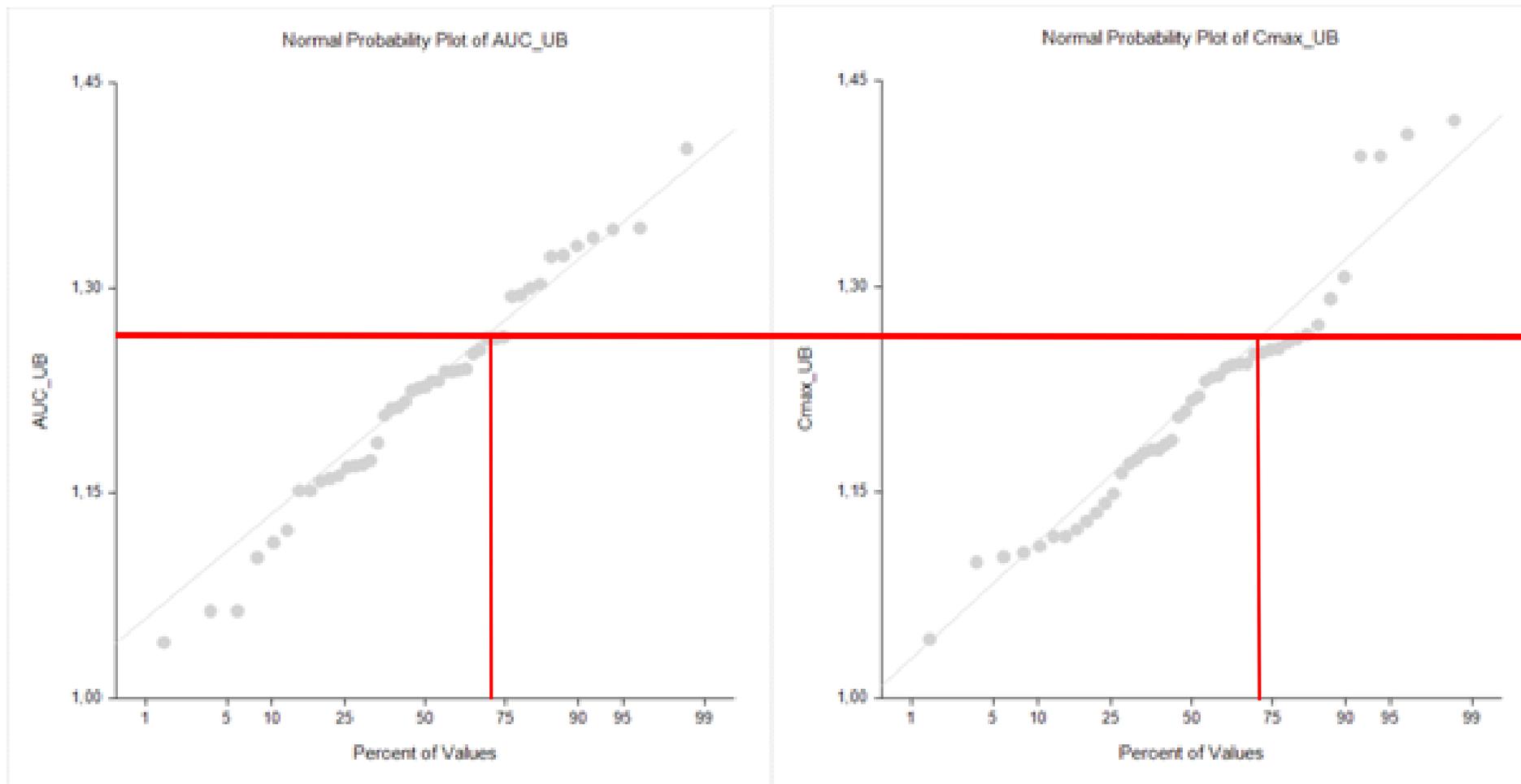
Показатель	Число пар сравнения	Среднее	-90% ДИ	+90% ДИ	Медиана	Мин.	Макс.	Нижний квартиль	Верхний квартиль
AUC 0-t G1/G2	45	1,051	1,035	1,066	1,026	1,001	1,212	1,011	1,074
AUC 0-t 90%-L(G1/G2)	45	0,906	0,883	0,929	0,896	0,787	1,094	0,856	0,951
AUC 0-t 90%-U(G1/G2)	45	1,223	1,198	1,247	1,228	1,041	<b>1,402</b>	1,169	1,264
Смакс G1/G2	45	1,054	1,043	1,065	1,047	1,002	1,138	1,024	1,083
Смакс 90%-L(G1/G2)	45	0,917	0,904	0,931	0,913	0,832	0,995	0,883	0,945
Смакс 90%-U(G1/G2)	45	1,214	1,188	1,239	1,217	1,043	<b>1,421</b>	1,149	1,254

*AUC(90%U(G1/G2) и AUC(90%L(G1/G2) - верхняя и нижняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC0-t  
Смакс(90%L(G1/G2) и Смакс(90%U(G1/G2) - верхняя и нижняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических Смакс*



# ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ КОСВЕННОМ СРАВНЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ИМАТИНИБА





**AUC\_90\_U\_G1\_G2\_** - верхняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC<sub>0-t</sub>

**Cмакс\_90\_U\_G1\_G2\_** - верхняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических C<sub>макс</sub>



# ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОСВЕННОГО СРАВНЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТАКРОЛИМУСА

Показатель	Число пар сравнения	Среднее	-90% ДИ	+90% ДИ	Медиана	Мин.	Макс.	Нижний квартиль	Верхний квартиль
AUC G1/G2	10	1,050	1,025	1,076	1,042	1,010	1,116	1,024	1,079
AUC 90%-L(G1/G2)	10	0,958	0,931	0,985	0,956	0,902	1,031	0,939	0,986
AUC 90%-U(G1/G2)	10	1,152	1,122	1,182	1,133	1,103	<b>1,212</b>	1,118	1,204
Смакс G1/G2	10	1,061	1,032	1,091	1,056	1,011	1,128	1,026	1,100
Смакс 90%-L(G1/G2)	10	0,944	0,910	0,978	0,944	0,876	1,028	0,911	0,980
Смакс 90%-U(G1/G2)	10	1,193	1,165	1,222	1,176	1,152	<b>1,267</b>	1,162	1,234



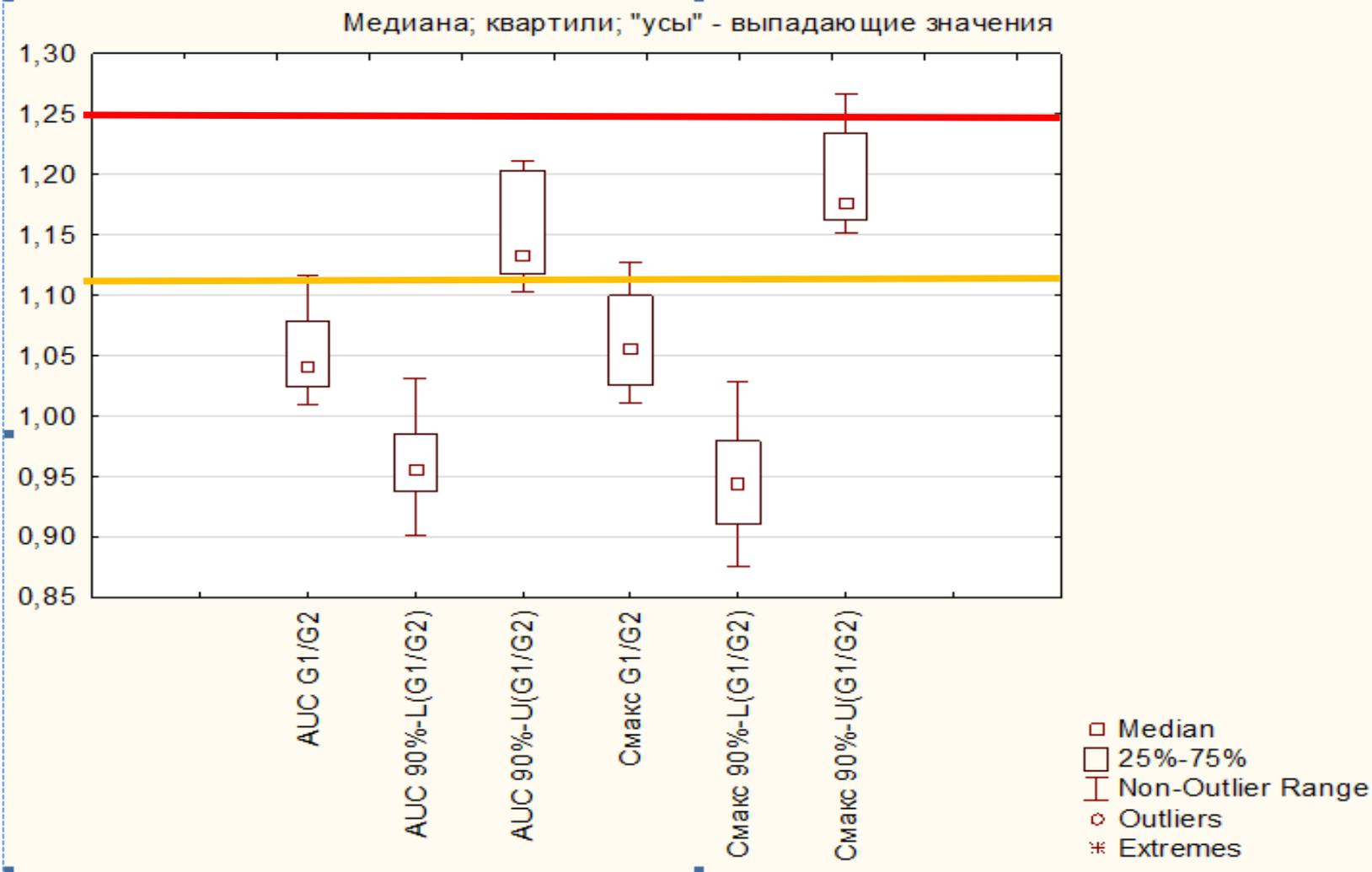
## Tacrolimus granules for oral suspension 0.2 and 1 mg product-specific bioequivalence guidance

<b>Bioequivalence assessment</b>	<b>Main pharmacokinetic variables:</b> $AUC_{0-72h}$ and $C_{max}$
	<b>90% confidence interval:</b> 80.00 – 125.00% for $C_{max}$ and 90.00 - 111.11% for $AUC_{0-72h}$ <b>Background:</b> tacrolimus is a narrow therapeutic index drug.

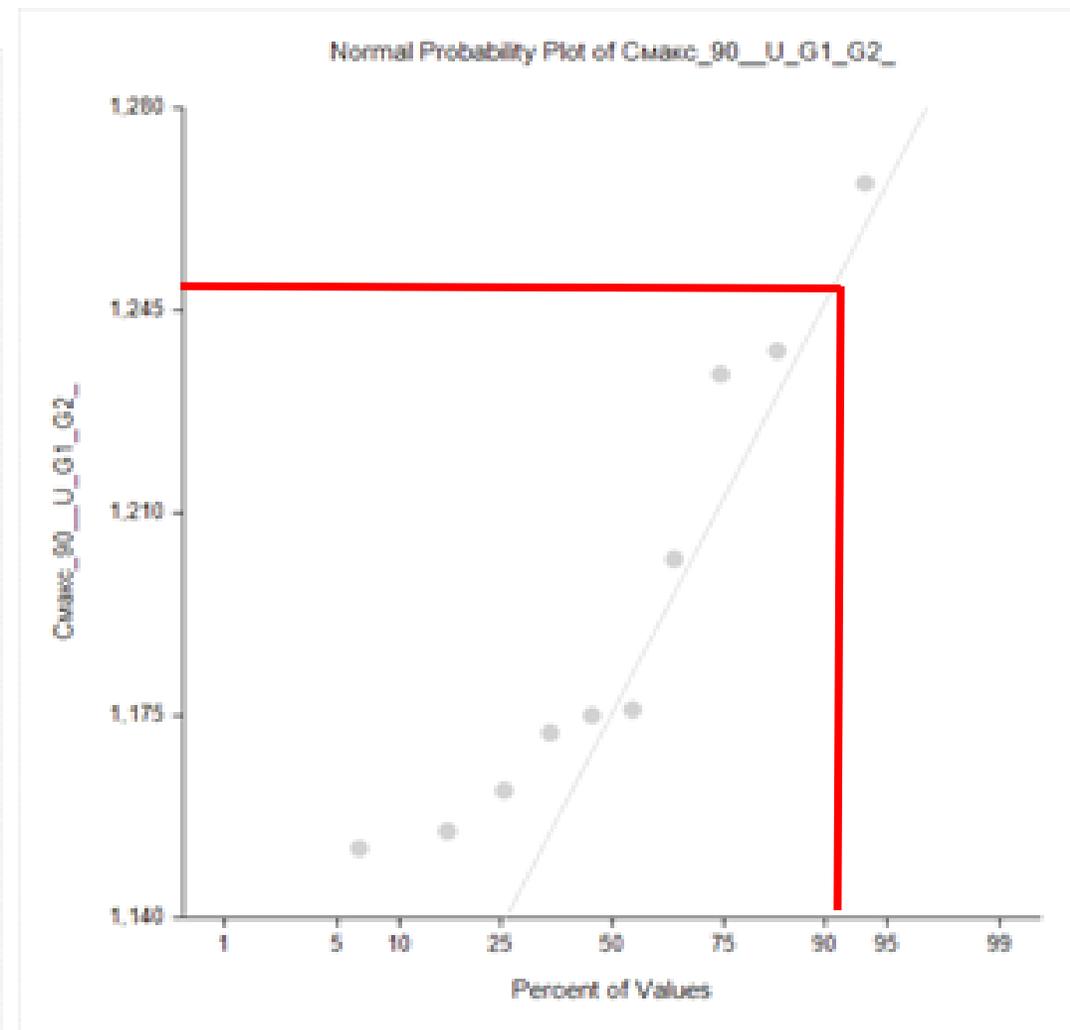
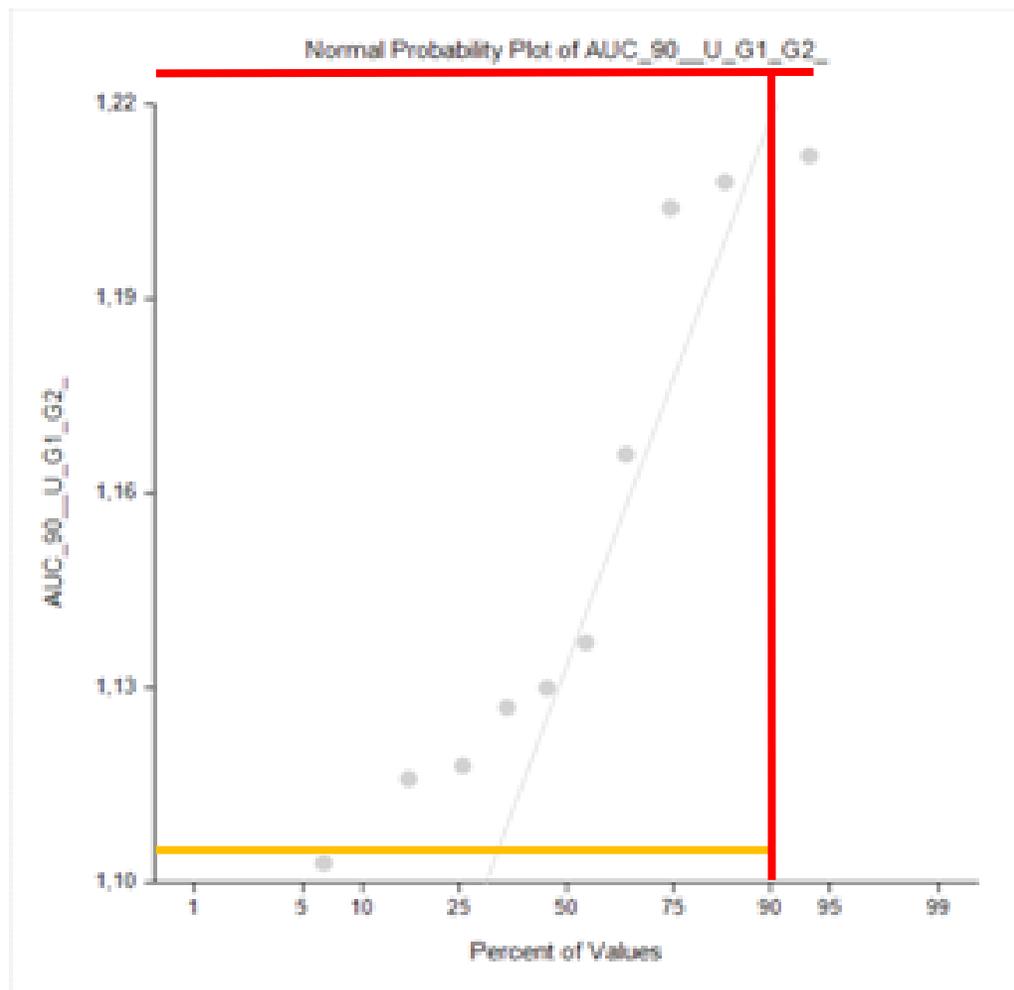
\* As intra-subject variability of the reference product has not been reviewed to elaborate this product-specific bioequivalence guideline, it is not possible to recommend at this stage the use of a replicate design to demonstrate high intra-subject variability and widen the acceptance range of  $C_{max}$ . If high intra-individual variability ( $CV_{intra} > 30\%$ ) is expected, the applicants might follow respective guideline recommendations.



# ЗНАЧЕНИЯ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ КОСВЕННОМ СРАВНЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ТАКРОЛИМУСА



*AUC(90%U(G1/G2) и AUC(90%L(G1/G2) - верхняя и нижняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC0-t  
Смакс(90%L(G1/G2) и Смакс(90%L(G1/G2) - верхняя и нижняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических Смакс*



*AUC\_90\_U\_G1\_G2\_ - верхняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических AUC<sub>0-t</sub>*

*C<sub>макс</sub>\_90\_U\_G1\_G2\_ - верхняя граница 90% ДИ для отношения средних геометрических C<sub>макс</sub>*



Полученные результаты свидетельствуют возможности признания биоэквивалентности и, соответственно, соблюдении основного условия для признания взаимозаменяемости приблизительно в половине случаев сравниваемых пар воспроизведенных препаратов.

Неопределенность с оставшейся половиной сравнений может быть связана с высокой степенью консерватизма метода косвенного сравнения, но не исключается и возможность истинной небиоэквивалентности в части случаев, что в большей мере касается препаратов такролимуса при сужении границ признания биоэквивалентности по показателю  $AUC_{0-t}$  до рекомендованных ЕМА 90-111%.

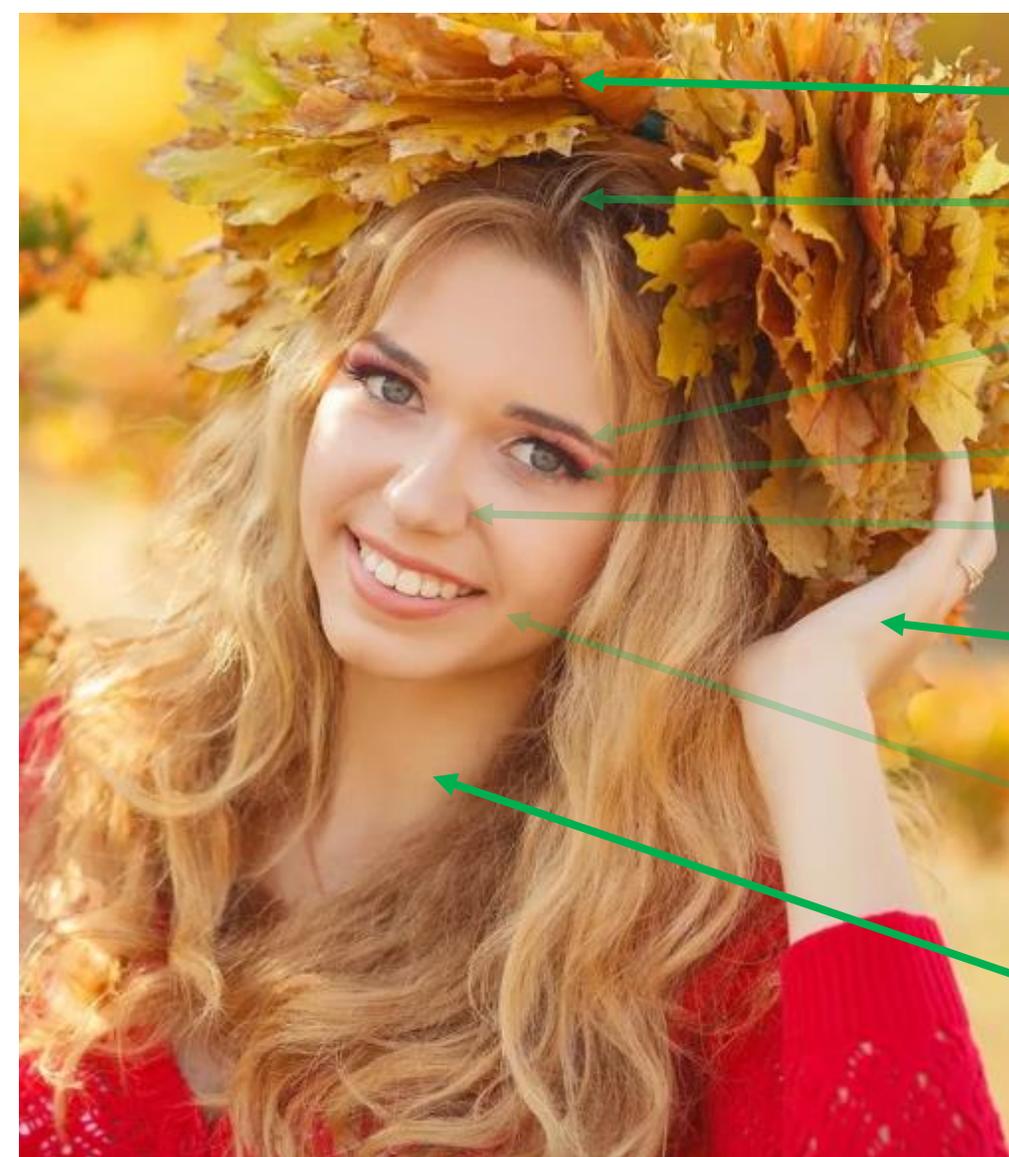
**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

# «Копия заменяет оригинал» - оценено по 7 критериям..!

После 20 лет совершеннолетия оригинала сходство с картинкой признается без подсчета (т.к. никто не сказал, что рисунок плох).



Венок из листьев, 1 шт.+

Волосы, много+

Брови, 2 шт.+

Глаза, 2 шт.+

Нос 1, шт.+

Рука -/+ , для эстетики лица не значима, можно спрятать в перчатку

Завораживающая улыбка +

Шея 1 шт.+



СПАСИБО