

Ромодановский Дмитрий Павлович

**РАЗРАБОТКА ТРЕБОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Волгоград, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России).

Научный консультант:

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор ХОХЛОВ Александр Леонидович

Официальные оппоненты:

Заборовский Андрей Владимирович - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Покровский Михаил Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Ушкалова Елена Андреевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБУ «НИИ фармакологии им В.В. Закусова»).

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.008.02 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

В Российской Федерации для целей импортозамещения приняты стратегические государственные программы развития фармацевтической промышленности, лекарственного обеспечения населения и развития конкуренции в здравоохранении. Одними из ключевых задач данных программ является совершенствование нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств, ускорение выхода на рынок отечественных воспроизведенных препаратов с целью обеспечения доступа населения к новым качественным, эффективным и безопасным лекарственным препаратам (ЛП), а также создание системы взаимозаменяемости (ВЗ) ЛП (Постановление правительства РФ № 305 от 15.04.2014 г.; Распоряжение правительства РФ № 9-р от 12.01.2018 г.; Приказ Минздрава России № 66 от 13.02.2013 г.).

Фармацевтический рынок Российской Федерации представлен в основном воспроизведенными препаратами, доля которых составляет около 80-95 % (Щулькин А.В. и соавт., 2016; Мирошников А.Е. и соавт., 2018). Основной тенденцией рынка остается переключение потребителей на воспроизведенные ЛП (Хохлов А.Л. и соавт., 2017). Воспроизведенные ЛП превалируют в объеме продаж, с каждым годом их процент растёт (Хохлов А.Л. и соавт., 2018, Кривенко А.Н. и соавт., 2020). Сложившиеся в начале 2020 года рыночные условия способствовали продолжению основных тенденций прошлых лет. На воспроизведенные ЛП приходится наибольший объем розничных продаж: в рублях - 62,6% (+0,8% относительно 1 квартала 2019 года), в упаковках – 82,7% (-0,8%). Если в упаковках воспроизведенные ЛП стабильно занимают свыше 80%, то в рублях отмечается положительный тренд: с 56,2% в январе-марте 2012 года до 62,6% в 1 квартале 2020 года¹.

Расширение рынка за счет воспроизведенных ЛП диктует повышенные требования к доказательству их эффективности и безопасности с целью «замещения» более дорогого оригинального препарата на более дешевый (Щулькин А.В.

¹ <https://dsm.ru/news/1138/>

и соавт., 2016; Ромодановский Д.П. и соавт., 2018; Хохлов А.Л. и соавт., 2018). При этом улучшение качества лекарственной терапии - одна из основных задач клинической фармакологии в Российской Федерации, которая успешно выполняется в процессе реформирования здравоохранения (Петров В.И. и соавт., 2016).

Проблема «взаимозаменяемости» ЛП затрагивает терапевтические и социально-экономические вопросы (Миронов А.Н. и соавт., 2014; Васильев А.Н. и соавт., 2015; Романов Б.К. и соавт., 2015; Rainio R. и соавт., 2019; Nokelainen H. и соавт., 2020). В России концепция «взаимозаменяемости» введена в 2015 г. Согласно государственному заданию в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России проводится анализ результатов исследований биоэквивалентности (БЭ) зарегистрированных ЛП с целью определения их ВЗ (Романов Б.К. и соавт., 2015; Андреев Д.П. и соавт., 2018).

Система оценки взаимозаменяемости в России отличается от применяемой в странах с высокоразвитой регуляторной системой обращения лекарственных средств (ЛС). Согласно национальному законодательству с целью доказательства ВЗ воспроизведенный препарат должен подтвердить свою БЭ или терапевтическую эквивалентность (ТЭ) референтному препарату в сравнительном клиническом исследовании (КИ) (Федеральный закон 61-ФЗ от 10.04.2010 (в действ. редакции); Васильев А.Н. и соавт., 2015; Романов Б.К. и соавт., 2015; Пастернак Е.Ю. и соавт., 2015; Горячев Д.В. и соавт., 2019).

За рубежом ТЭ подтверждают путем оценки по научным критериям (Миронов А.Н. и соавт., 2013; Горячев Д.В. и соавт., 2019). Подтвердить ТЭ возможно путем оценки БЭ в различных фармакокинетических (ФК), фармакодинамических (ФД) или КИ (Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 20/01/2011); Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7), 2015; Orange Book, 40 ed., 2020; Горячев Д.В. и соавт., 2019). Подтверждение ТЭ возможно, в том числе на основании сравнительных исследований *in vitro* («biowaiver»), т.е. без проведения КИ биоэквивалентности (FDA dissolution testing of immediate release solid oral dosage form, 1997; FDA Title 21—food and drugs

chapter I, subchapter D, part 320, subpart a, sec. 320.1; EMA Investigation of bioequivalence, 2010; FDA waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System, 2017). При этом необходимо также подтверждать фармацевтическую эквивалентность. Для фармацевтически альтернативных лекарств это также применимо (Спасов А.А. и соавт., 2018).

Актуальным является провести анализ зарубежных принципов оценки «взаимозаменяемости» ЛП, предложить подходы к доработке национальной системы определения ВЗ и концепции доказательства ТЭ. Особенно важной задачей является разработка национальных подходов по вопросам подтверждения БЭ «особых категорий ЛП», для которых необходимы индивидуальные критерии.

В нашей работе к «особым категориям ЛП» отнесены препараты с высокой вариабельностью, препараты с узким терапевтическим диапазоном (УТД) и препараты – аналоги эндогенных соединений (АЭС) (Ромодановский Д.П. и соавт., 2015, 2017). Данные категории ЛП встречаются часто и отличаются большим количеством ошибок, неточностей при разработке дизайна исследований и в предоставляемой отчетности. Таким образом, для таких ЛП требуется разработка индивидуальных рекомендаций по оценке БЭ.

Помимо описанных проблем, связанных с оценкой БЭ, существует проблема гендерных ФК различий, в том числе связанных с фармацевтическими различиями между воспроизведенными и референтными препаратами, которой в настоящее время не уделяется достаточного внимания [Ibárra M. и соавт., 2017, 2019].

Спрогнозировать результаты исследования БЭ с достаточной степенью точности не представляется возможным. Поэтому при планировании исследований БЭ в настоящее время принято опираться на данные ранее проведенных исследований, а именно на значения внутрииндивидуальной вариабельности, с помощью которых можно спрогнозировать требуемый объем выборки (Arnautov V.S., и соавт, 2017). В связи с этим важной задачей является поиск новых прогностических факторов, которые могли бы с приемлемой чувствительностью и специфичностью прогнозировать результаты исследований БЭ.

В настоящее время в отношении планирования КИ и оценки безопасности ЛП применяются риск-ориентированные подходы с целью минимизации негативных исходов как для потребителей, так и для разработчиков ЛП (Олефир Ю.В., и соавт. 2018).

В этой ситуации является актуальным проведение оценки ФК указанных категорий ЛП в рамках определения ВЗ, выполненного в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Анализ позволит обобщить ФК данные, выявить степень вариабельности ФК параметров, ее возможные причины, выявить ошибки дизайна и/или результатов исследований БЭ. Накопленные данные позволят оценить информативность факторов, связанных с результатами исследований БЭ, и выполнить последовательный статистический анализ наиболее информативных факторов с целью возможности прогнозирования результатов исследований.

Цель исследования

Разработать и обосновать рекомендации по планированию и оценке биоэквивалентности отдельных лекарственных препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений в рамках актуальной научной концепции терапевтической эквивалентности для определения их взаимозаменяемости.

Задачи исследования:

1. Оценить возможность применения актуальной научной концепции подтверждения терапевтической эквивалентности для определения взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов с учетом различных факторов, связанных с особенностями лекарственных препаратов, планированием, выполнением исследований и их статистической обработкой.
2. Определить методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с целью оценки их терапевтической эквивалентности и влияния различных факторов, связанных с особенностями лекарственных препаратов, планированием, выполнением исследований и их статистической обработкой.
3. Выполнить анализ результатов исследований биоэквивалентности

воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном, препаратов – аналогов эндогенных соединений.

4. Предложить перечни особых категорий лекарственных препаратов и «препарат-специфические» руководства к исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов на основании анализа результатов исследований биоэквивалентности.

5. Выполнить анализ влияния фактора гендерных различий между воспроизведенным и референтным препаратами на результаты исследований биоэквивалентности.

6. Сформулировать алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности с учетом наиболее информативных факторов, влияющих на исходы исследований биоэквивалентности.

7. Предложить риск-ориентированную стратегию фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ оценки проблем подтверждения терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов с позиций определения взаимозаменяемости в России, предложены подходы к гармонизации с международными требованиями и пути по внедрению новых способов оценки биоэквивалентности в России. Впервые предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «biowaiver» для особых категорий лекарственных препаратов.

Впервые разработан алгоритм, методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов с учетом их коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, наличия базовой эндогенной концентрации и узкого терапевтического диапазона.

Впервые проведен анализ результатов исследований биоэквивалентности по определению взаимозаменяемости воспроизведённых лекарственных препаратов, создан реестр взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

Впервые в России изучены и определены основные проблемные места дизайна исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов, их оценки, интерпретации результатов исследований.

Впервые предложены системные и частные подходы к решению проблемных вопросов исследований биоэквивалентности особых категорий лекарственных препаратов.

Впервые изучено влияние гендерных различий фармакокинетики между воспроизведёнными и референтными препаратами, разработан алгоритм их оценки и даны рекомендации к последующему изучению влияния данного фактора в рамках исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Впервые разработаны алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности и программа для ЭВМ на его основе, для обоснованного выбора пути подтверждения терапевтической эквивалентности.

Впервые в России разработаны перечни лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений.

Впервые в России разработаны «препарат-специфические» руководства содержащие рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности и *in vitro* исследований.

Впервые сформулирована риск-ориентированная стратегия фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Приведенные подходы подтверждения терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов в Российской Федерации, гармонизированные с международными требованиями, позволят применить актуальную модель определения «взаимозаменяемости» лекарственных препаратов. Предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «*biowaiver*» для особых категорий лекарственных препаратов. Разработаны методические

рекомендации «Руководство по планированию исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов» и учебно-методические пособия - «Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном» и «Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений».

Созданные алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований фармакокинетической эквивалентности *in vivo* особых категорий воспроизведенных ЛП, включая оценку влияния гендерных различий на фармакокинетику между воспроизведенными и референтными ЛП, позволят усовершенствовать систему экспертизы воспроизведенных ЛП и повысить преемственность решений. Применение указанных методик позволяет изучить частоту встречаемости высоковариабельных лекарственных препаратов и частоту выявления гендерных фармакокинетических различий между воспроизведенными и референтными препаратами.

Исследование позволило подробно изучить и определить основные проблемные места в дизайне исследований БЭ особых категорий воспроизведенных ЛП и предложить подходы и пути их решения.

Разработанная модель прогнозирования результатов исследований БЭ позволит научно подходить к планированию исследований и позволит усовершенствовать систему принятия решений о необходимости проведения исследований ФК эквивалентности, ФД эквивалентности или сравнительных клинических исследований согласно риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований.

Результаты анализа исследований БЭ использованы для создания реестра взаимозаменяемых ЛП на базе Государственного реестра лекарственных средств. Разработанный алгоритм оценки используется для обновления реестра.

Разработаны перечни ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью ФК параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном, препаратов – аналогов эндогенных соединений и «препарат-специфичные» руководства, содержащие рекомендации к проведению исследований БЭ и *in vitro* исследований.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой комплексное научное исследование с использованием аналитических и статистических методов. Осуществлен сравнительный анализ 537 источников информации, выполнен SWOT анализ рисков неблагоприятных исходов исследований и систематический обзор результатов 290 официальных рандомизированных исследований БЭ воспроизведённых ЛП (проспективно проанализированы данные 11 исследований, ретроспективно – 279), проведен анализ оценки ФК. В общей совокупности в исследования были включены 7985 здоровых добровольцев, таким образом, были проанализированы более 31940 наборов данных (для параметров C_{max} и AUC для каждого препарата и каждого субъекта). Проведена оценка гендерных различий 193 ЛП в исследованиях с участием субъектов обоего пола. Выполнен анализ статистических различий и поиск корреляционных связей 26 факторов, связанных с результатами исследований БЭ, с последующей оценкой их информативности. Проведен анализ точности, чувствительности и специфичности модели прогнозирования результатов БЭ на основе патометрического анализа 12 информативных факторов (основная выборка 290 исследований, контрольная выборка 65 исследований БЭ по данным литературы).

Положения выносимые на защиту

1. Для оценки ФК особых категорий воспроизведенных препаратов, в рамках концепции ТЭ, необходимо устанавливать специальные критерии оценки с учетом высокой внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетики, широты терапевтического диапазона и наличия эндогенных концентраций. В случае невозможности доказательства ТЭ в исследовании сравнительной ФК, необходимо ее подтвердить в сравнительном ФД или клиническом исследовании с оценкой эффективности и безопасности. Подтверждение ТЭ путем проведения сравнительных *in vitro* исследований на основании процедуры «biowaiver» не применимо для данных категорий воспроизведенных ЛП.
2. Сформулированы подходы к оценке ФК эквивалентности в рамках анализа результатов исследований БЭ с учетом различных факторов, связанных с особенностями ЛП, планированием, выполнением исследований и их статистической

обработкой. Определены частота встречаемости высоковариабельных ЛП; частота выявления гендерных различий ФК; основные проблемные места и основные ошибки в проведении оценки и предоставления отчетности результатов исследований БЭ особых категорий воспроизведенных ЛП. Оценена взаимозаменяемость проанализированных воспроизведённых ЛП на основании концепции ТЭ.

3. Предложены перечни особых категорий ЛП и принципы к их составлению на примере 290 ЛП. Разработаны «препарат-специфичные» руководства к исследованиям воспроизведенных ЛП, которые позволят усовершенствовать и унифицировать подходы к планированию их исследований и клинической разработки.

4. Создана концепция риск-ориентированной стратегии планирования ФК исследований на основе алгоритма прогнозирования исходов исследований БЭ. Разработанный алгоритм может использоваться для принятия решений о необходимости подтверждения ТЭ путем проведения сравнительных ФД или сравнительных клинических исследований воспроизведенных препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данной работы базируется на результатах анализа официальных отчетов исследований БЭ, официальных нормативно-правовых документов, и актуальных научно-практических публикациях. Все исследования БЭ были выполнены в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларации и законодательством Российской Федерации.

Статистическая обработка проводилась с применением прикладных компьютерных статистических программ. Оценивалась степень отклонения данных от нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения для сравнения использовался критерий Стьюдента, в противном случае – критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: III конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований ЛС и медицинских изделий» (Санкт-Петербург, июнь 2014 г.); Семинаре ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, декабрь 2015 г.); Конференции «Исследования

лекарственных препаратов: простые и сложные задачи» (Ярославль, февраль 2016 г.); Семинаре ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ «Экспертиза лекарственных средств: процедуры и требования к представляемым материалам» (Москва, май 2016 г.); Всероссийской конференции РегЛек 2016 «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, ноябрь 2016 г.); Научно-практической конференции РегЛек-ЕАЭС 2017 «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (Москва, апрель 2017 г.); V конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, июнь 2017 г.); 2-й Международной научно-практической конференции «Исследования лекарственных препаратов: простые и сложные задачи» (Ярославль, октябрь 2017 г.); Научно-практической конференции РегЛек 2017 «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, ноябрь 2017 г.); Научно-практической конференции РегЛек-ЕАЭС 2018 «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (Москва, май 2018 г.); Медицинском профессорском форуме «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении» (Ярославль, декабрь 2018 г.); III ежегодной научно-практической конференции «Разработка и регулирование лекарств по правилам Евразийского экономического союза» (Москва, март 2019 г.); Научно-практической конференции РегЛек-ЕАЭС 2019 «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (Москва, апрель 2019 г.); Научно-практической конференции РегЛек 2019 «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, ноябрь 2019 г.); IV ежегодной научно-практической конференции «Разработка, испытания и регулирование лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе: качество и биодоступность воспроизведенных препаратов, экспертиза по стандартам ЕМА/FDA» (Москва, март 2020 г.); VI Международном научном конгрессе «Глобалистика-2020: Глобальные проблемы и будущее человечества» (Москва, май 2020).

Диссертационная работа обсуждена 28 мая 2020 года (протокол №134) на совместном заседании сотрудников кафедр терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, клинической фармакологии, поликлинической терапии, клинической

лабораторной диагностики и медицинской биохимии, пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии с военно-полевой терапией, госпитальной терапии, терапии педиатрического факультета, управления и экономики фармации, фармакогнозии и фарм. технологии ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в информационную систему Минздрава РФ «Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации» (результаты определения взаимозаменяемости воспроизведённых препаратов и определение референтных лекарственных препаратов).

Результаты исследования были использованы для подготовки научно-технической продукции по теме научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Разработка и совершенствование научно-методических критериев экспертной оценки, стандартизации и принципов планирования, проведения и оформления результатов исследований отдельных групп лекарственных средств» № госрегистрации 115111740005. Разработаны методические рекомендации по планированию и оценке исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов (утверждены 11.12.2015 г.). Материалы изучения возможности применения актуальной научной концепции подтверждения терапевтической эквивалентности для определения взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов с высоковариабельной фармакокинетикой, с узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений внедрены и используются в практической деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ (акт внедрения утвержден 29.12.2017 г.).

Результаты исследования использованы для разработки Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

Результаты исследования вошли в две монографии по проведению исследований биоэквивалентности и в монографию по проведению теста «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств.

Результаты работы внедрены и используются при планировании и проведении исследований биоэквивалентности ФГБОУ ВО «Ярославский

государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Центр научного консультирования», ООО «Экзакте Лабс», ООО «Квинта-Аналитика Ярославль».

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России. Разработаны методические учебные пособия по планированию и оценке исследований биоэквивалентности препаратов с УТД и ЛП АЭС.

Калькулятор расчета прогноза результатов исследований биоэквивалентности, в виде программы для ЭВМ, внедрен в работу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Центр научного консультирования», ООО «Экзакте Лабс».

Связь задач исследований с проблемным планом

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России «Разработка подходов и требований для оценки биоэквивалентности синтетических высоковариабельных ЛП, препаратов аналогов эндогенных соединений и препаратов с узким терапевтическим диапазоном» и с темой научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Разработка и совершенствование научно-методических критериев экспертной оценки, стандартизации и принципов планирования, проведения и оформления результатов исследований отдельных групп лекарственных средств».

Личный вклад соискателя

Автор определил основное направление исследования, цель и пути ее достижения. Автором лично проведен анализ национальных и зарубежных нормативных документов регулирующих процедуру планирования и оценки исследований БЭ воспроизведенных ЛП с позиций оценки их взаимозаменяемости по отношению к референтным ЛП, систематизированы и критически оценены

подходы к оценке особых категорий воспроизведенных ЛП в РФ и за рубежом, разработаны методология и алгоритм проведения оценки результатов исследований БЭ, обработана первичная документация в виде наборов данных о концентрациях ЛС, дизайне и прочих характеристиках исследований биоэквивалентности, проведены анализ и обобщение результатов, выполнена статистическая обработка, подготовлены методические рекомендации и учебно-методические пособия, публикации и ряд сообщений на ведущих научно-практических форумах федерального и регионального уровней. Иллюстративно-табличный материал и написание диссертации выполнены автором самостоятельно. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: от планирования, постановки задач, до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику. Опубликованные работы отражают все основные ключевые моменты концепции, предложенной автором.

Публикации по работе

По результатам выполнения исследований опубликованы 36 печатных работ, из них 14 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов исследований, представляемых на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук, включая 6 работ в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus; 1 глава в Научно-практическом руководстве для фармацевтической отрасли, по 3 главы в двух монографиях по клиническим исследованиям лекарственных препаратов, 1 глава в Руководстве по экспертизе лекарственных средств.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 1 главы с 5 подглавами с изложением результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и 9 приложений.

Работа изложена на 450 страницах машинописного текста, содержит 236 таблиц, 57 рисунков и 3 схемы. Список литературы включает 463 источника, в т.ч. 83 источника отечественной и 380 источников зарубежной литературы.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и сформулированных задач в рамках диссертационной работы проведено комплексное аналитическое исследование, которое состояло из сравнительного анализа нормативных документов, научных публикаций и систематического обзора результатов официальных рандомизированных исследований биоэквивалентности, выполненных в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и принципами доказательной медицины.

Систематический обзор исследований биоэквивалентности включал сравнительный анализ фармакокинетики лекарственных препаратов, оценку гендерных различий и факторов, ассоциированных с результатами биоэквивалентности. Систематический обзор проведен с использованием разработанной методологии, позволяющей исключить случайные и систематические ошибки. В систематическом обзоре использованы стандартизированные методы отбора и проверки результатов исследований с помощью актуальных методов математической и статистической оценки, применяемых в сравнительных рандомизированных фармакокинетических исследованиях.

1. Сравнительный анализ нормативных документов и научных публикаций, посвященных ТЭ и ВЗ особых категорий ЛП. В качестве объектов исследования использованы научные публикации, российские, зарубежные и международные нормативные правовые документы (и их проекты) (таблица 1). В качестве методов исследований использованы библиографический поиск; системный анализ источников информации: анализ научных публикаций, анализ зарубежных и отечественных нормативно-правовых документов; SWOT анализ согласно риск-ориентированной модели планирования клинических исследований.

Таблица 1

Характеристика источников данных.

	Общее количество	ЛП ВВВ	ЛП УТД	ЛП АЭС	Гендерные различия	Прочие
Нормативные документы	111	37	39	26	2	27
Литературные источники	419	58	58	25	28	250

2. Систематический обзор исследований биоэквивалентности.

Анализ фармакокинетики. Методика сбора данных носила проспективно-ретроспективный характер. Материал диссертации собран за период 2008 - 2019 г. Проанализирована база данных официальных отчетов исследований ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России, отобрано 11 проспективных исследований биоэквивалентности, выполненных в ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России. Результаты исследований были ослеплены и обезличены, включая торговые наименования лекарственных препаратов, идентификационные данные исследований и данные о добровольцах. Проводился анализ только параметров фармакокинетики и факторов, влияющих на результаты оценки биоэквивалентности.

Ретроспективный анализ проведен по базе данных официальных отчетов исследований биоэквивалентности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России согласно официальному разрешению. Отобрано 279 исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. Все наблюдения зашифрованы с целью не допустить нарушения конфиденциальности данных, представляемых на экспертизу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

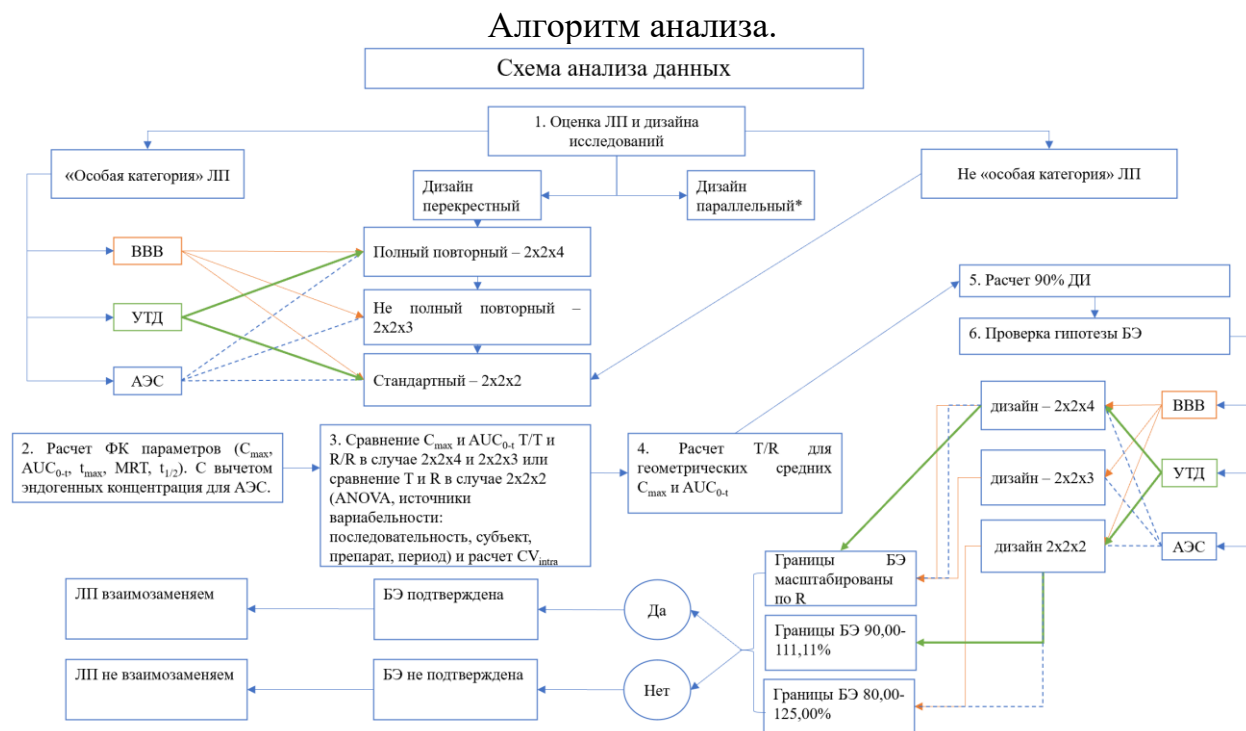
Все 290 исследований соответствовали правилами надлежащей клинической практики, принципам доказательной медицины и законодательству Российской Федерации. Из них 287 были с простым перекрестным дизайном (2x2x2), 2 - с неполным повторным дизайном (2x2x3), и 1 - с полным повторным дизайном (2x2x4). Субъектами исследований были 7985 здоровых добровольцев (5399 мужчин и 2586 женщин).

Проведен расчет 31940 наборов ФК данных (для параметров C_{max} и AUC

для каждого препарата и каждого субъекта исследования). Дополнительно рассчитывали их усредненные значения, параметры t_{max} , CV_{intra} , взвешенные средние CV_{intra} ($CV_{intra\ pooled}$) и 90% доверительные интервалы для отношений геометрических средних параметров C_{max} и для параметра AUC . Также оценивались прочие параметры: длительность забора крови, количество точек забора крови, период отмывки, общее количество субъектов, количество мужчин, количество женщин, аналитический метод, НПКО. Алгоритм анализа представлен на схеме 1.

Использованы следующие методы исследования: аналитический метод (описание и обобщение данных фармакокинетики ЛП); метод экспертной оценки эффективности и безопасности ЛП (оценка эквивалентности в соответствии с разработанным алгоритмом и методологией); математический, статистический с применением программ «STATISTICA» (версия 10.0), SPSS Statistics (версия 25), модули PowerTOST и ReplicateBE (начиная с версии 1.3-3) пакета статистических программ R, Microsoft Office Excel 2016.

Схема 1.



Анализ гендерных различий ФК воспроизведённых ЛП в сравнении с референтными ЛП проведен на основе 193 исследований БЭ, в которых участвовали субъекты обоего пола (2405 мужчин и 2544 женщин). Данные исследований с выборкой субъектов только одного пола не включались в анализ.

Объектом исследования были данные C_{max} , AUC , CV_{intra} , T/R рассчитанные отдельно для субъектов мужского и женского пола. Алгоритм анализа представлен на схеме 2.

Использованы следующие методы исследования: аналитический метод (описание и обобщение данных фармакокинетики ЛП у мужчин и женщин); математический, статистический с использованием программ SPSS Statistics (версия 25), модуль ReplicateBE (начиная с версии 1.3-3) пакета статистических программ R), Microsoft Office Excel 2016.

Схема 2.

Алгоритм оценки гендерных различий.



Анализ факторов, влияющих на результаты исследований биоэквивалентности. Объектом исследования являются значения 26 факторов, выявленных в ходе анализа 290 исследований БЭ (основная выборка). Сформированы две группы наблюдений: «эквивалентные» и «неэквивалентные» (устаревшие границы для параметра C_{max} 75,00-133,00%). Контрольная выборка из 65 исследований сформирована в ходе анализа данных литературы (таблица 2).

Таблица 2.

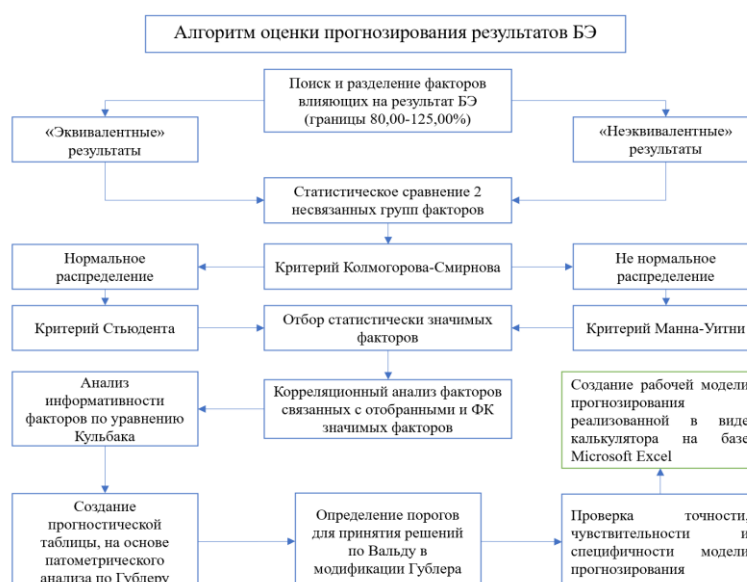
Характеристика данных.

	Общее количество	Эквивалентные	Неэквивалентные	Факторы БЭ	Информативные факторы
Основная выборка	290	252	38	26	12
Контрольная выборка	65	52	13		

На схеме 3 представлен алгоритм анализа 26 факторов с последовательным отбором наиболее значимых и информативных для построения модели прогноза.

Схема 3

Алгоритм оценки прогнозирования результатов БЭ



Пороги для принятий решений определены исходя из значений ошибок I и II рода (5% и 20%, соответственно), принятых в исследованиях биоэквивалентности.

Использованы следующие методы исследования: аналитический метод (описание и обобщение данных); математический, статистический с использованием программ SPSS Statistics (версия 25), Microsoft Office Excel 2016. Выполнен анализ чувствительности и специфичности разработанного прогностического алгоритма в сравнении с контрольной выборкой.

Статистическая обработка

Нормальность распределения признаков в группах наблюдений определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (отклонение от нормального распределения считалось при $p < 0,05$), различия данных рассчитывались с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения или критерия Манна-Уитни для независимых выборок в случае распределения отличного от нормального (статистически значимые различия считались при $p < 0,05$).

Для сравнения частот использовали критерий χ^2 Пирсона (в случае, если, по меньшей мере, одна ячейка таблицы имела ожидаемое количество меньше 5 - с поправкой Йейтса) или точный критерий Фишера (если, по меньшей мере, одна ячейка таблицы имела ожидаемое количество меньше 3). Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Прогностические таблицы и алгоритм прогноза созданы на основе патометрического анализа, разработанного Е.В. Гублером (Гублер Е.В., 1970, 1990). Значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов прогноза рассчитывались по общепринятым формулам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Систематический обзор нормативных документов и научных публикаций. Выполненный анализ нормативных документов и литературных данных позволил определить основные различия в регулировании обращения особых категорий воспроизведенных ЛП. В первую очередь, имеются различия в подходах к оценке ТЭ воспроизведенных ЛП и соответственно их ВЗ.

В Российской Федерации процедура определения «взаимозаменяемости» введена на законодательном уровне с 2015 г., и предполагает повторную оценку, т.к. большинство имеющихся на фармацевтическом рынке ЛП не проходили при регистрации соответствующий анализ. Процедура подразумевает под собой главным образом оценку ТЭ в сравнении с «референтным препаратом», зарегистрированным в России, посредством проведения сравнительных КИ или исследований БЭ (ФЗ от 27.12.2019 № 475-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон

"Об обращении лекарственных средств" и Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств").

За рубежом позиция оценки взаимозаменяемости ЛП также основана на подтверждении ТЭ, однако пути ее подтверждения не ограничиваются проведением сравнительных терапевтических или ФК исследований. Терапевтическую эквивалентность оценивают также в ФД исследованиях и исследованиях *in vitro* (процедуры «биовейвер» для дополнительных дозировок, на основе БКС и на основе *in vivo-in vitro* корреляции). За рубежом отсутствует понятие «референтный» препарат, аналогичное Российскому (может быть и не оригинальным), т.к. в качестве сравнения должен быть использован только оригинальный ЛП. Разработка современной системы определения взаимозаменяемости ЛП в России продолжается (Федеральный закон №475-ФЗ от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и федеральный закон «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»»). Федеральный закон 475-ФЗ приблизил регуляторные требования к нормам, разработанным в рамках Евразийского экономического союза, и к зарубежным требованиям. Однако Федеральный закон 475-ФЗ не уточняет пути возможного подтверждения БЭ, и, в частности, не уточняет критерии для приемлемости результатов *in vitro* исследований.

Анализ зарубежных нормативных документов и данных научной литературы показал, что для оценки БЭ особых категорий воспроизведенных ЛП – высоковариабельных ЛП, ЛП с УТД, ЛП - аналогов эндогенных соединений и соответственно для признания их взаимозаменяемости требуются иные подходы, чем для большинства традиционных лекарственных средств. В России отсутствуют нормативные определения и требования к данным категориям лекарственных препаратов.

Высоковариабельные ЛП — это препараты, у которых CV_{intra} одного из 2 основных параметров биоэквивалентности (C_{max} и AUC) составляет $\geq 30\%$. Числовое значение данной вариабельности называется коэффициентом внутрииндивидуальной вариабельности и выражается в процентах.

Вариабельность может быть обусловлена факторами, которые можно разделить на 2 группы: контролируемые и неконтролируемые (таблица 3).

Таблица 3.

Факторы, влияющие на вариабельность лекарственного препарата.

Неконтролируемые факторы	Контролируемые факторы
Обусловленные характеристиками субъекта: - между субъектами; - внутрисубъектные.	Эффекты переноса
Обусловленные свойствами фармацевтической субстанции: - молекулярные свойства, - физико-химические свойства, - свойства твердой фазы.	Временные точки забора образцов для анализа
Взаимодействие субъект - ЛФ	Физиологические факторы: - опорожнение желудка; - прием пищи, жидкости и других лекарственных средств; - суточные изменения.
Случайная ошибка	Различия в составе и технологии производства между исследуемым и референтным препаратами
	Качество проведения исследования биоэквивалентности

Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования БЭ и/или надлежащей разработкой готового ЛП. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным. Высокая вариабельность, обусловленная ФК действующего вещества, требует включения большого количества субъектов (таблица 4). Высокая вариабельность, обусловленная составом или ЛФ препарата, может отражать низкое качество воспроизведенного ЛП и должна быть выявлена до проведения исследования БЭ.

Таблица 4.

Число субъектов, требуемых для демонстрации биоэквивалентности при мощности исследования 80% в зависимости от CV_{intra} (Davitt В.М. и соавт., 2008).

(CV_{intra}) , %	Размер выборки для исследования 2x2x2. $GMR=1$	Размер выборки для исследования 2x2x4. $GMR=1$
15	10	6
30	32	18
45	66	34
60	108	56
75	156	80

В соответствии с этим, для решения проблем планирования исследований и последующей оценки взаимозаменяемости высоковариабельных ЛП имеется необходимость введения нормативного понятия высоковариабельного ЛП и создания перечня ЛП, часто демонстрирующих высокую вариабельность. Это позволит применять к их оценке адекватные критерии для доказательства терапевтической эквивалентности путем сравнительного ФК исследования.

Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном характеризуются соответствием следующим критериям: менее, чем двукратные различия между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови, частое развитие СНЯ и в низких дозах, частые случаи недостаточной эффективности при применении в неоптимальных дозах или концентрациях; большинство из этих препаратов подлежат терапевтическому лекарственному мониторингу на основе анализа концентраций действующего вещества, и требуют тщательной титрации дозы.

За рубежом существуют перечни препаратов, которые относятся к ЛП с УТД (таблица 5).

Таблица 5.

Список ЛП с УТД.

Список FDA, 1995 г.	аминофилин, карбамазепин, клиндамицин, клонидин, дифилин, дизопирамид, этинил- эстрадиол/прогестин, гуанетидин, изоэтарин, изопротеренол, лития карбонат, метапротеренол, миноксидил, окстрифилин, фенитоин, празозин, примидон, прокаинамид, хинидин, теофиллин, вальпроевая кислота, дивалопрекс, варфарин.
Список «Health Canada»	циклоспорин, дигоксин, флекаинид, литий, фенитоин, сиролимус, теофиллин, варфарин.

Список N1HS	априндин, кармазепин, клиндамицин, клоназепам, клонидин, циклоспорин, дигитоксин, дигоксин, ди-зопирамид, этинил-эстрадиол, этосуксимид, гуа-нетидин, изопреналин, литий, метотрексат, фе-нобарбитал, фенитоин, празосин, примидон, прока-инамид, хинидин, гипогликемические средства группы сульфонилмочевины (ацетогексамид, гли-бенкламид, гликлазид, гликопирамид, толазамид, толбутамид), такролимус, производные теофиллина (аминофиллин, теофиллинат холина, дипрофиллин, проксифиллин, теофиллин), вальпроевая кислота, варфарин, зонисамид, глибузол.
-------------	--

Таким образом, очевидно, что к таким ЛП при оценке их взаимозаменяе-мости следует подходить с особой осторожностью, т.к. возможен высокий риск для пациентов при замене референтного ЛП на воспроизведенный. Имеется необ-ходимость нормативного определения данной категории ЛП и создание перечня известных лекарств с УТД.

ЛП аналоги эндогенных соединений - ЛП, действующим веществом ко-торых являются соединения близкие или эквивалентные веществам, синтезирую-щимся в организме человека вследствие протекающих в нем физиологических и (или) патологических процессов и которые, как правило, являются биологически активными веществами, участвующими в различных метаболических процессах организма. Существует большое количество ЛП, которые представляют собой АЭС (таблица 6).

Таблица 6.

Лекарственные аналоги эндогенных соединений.

Гормоны	Ионы	Катехола-мины	Прочие
тироксин, тестостерон, эстро-ген, прогестерон, стероидные гормоны, ФСГ, мелатонин, ЛГ, ТТГ, тиреотропин-рили-зинг-гормон, антидиуретиче-ский гормон, гормон роста, АКТГ, кортиколиберин, пара-тиреоидный гормон, эритро-поэтин, инсулин, глюкагон	калий, кальций, магний, железо, алюми-ний, цинк, натрий	адреналин, норадрена-лин, дофа-мин	панкреатин, вита-мины, аминокис-лоты, глюкоза, карнитин, урсо-дезоксихолиевая кислота

Для оценки ФК, относительной биодоступности и БЭ ЛП-АЭС,

необходимо учитывать природу каждого отдельного эндогенного вещества, механизмы регуляции его гомеостаза, а также то, что в организме указанные соединения всегда присутствуют в фоновых эндогенных концентрациях. Для разработчиков подобных препаратов всегда имеется повышенный риск не доказательства биоэквивалентности, т.к. необходимо спланировать исследование таким образом, чтобы никакие внешние факторы не оказали влияние на эндогенную концентрацию (прием пищи, освещенность, влажность воздуха, физическая активность, циркадные ритмы и пр.). Поэтому имеется необходимость обобщения данных исследований в виде рекомендаций к проведению исследований для каждого ЛП, введения нормативного определения данной группы ЛП и формирования перечня известных ЛП АЭС.

Сравнительный анализ международных нормативных требований Европейского союза, США, Евразийского экономического союза, Канады, Японии, Китая показал отсутствие сильных различий к подходам оценки БЭ ЛП. Незначительные различия имеются лишь в отношении особых категорий ЛП (разные подходы к критериям их оценки). В России в настоящее время отсутствуют четкие нормативные требования к критериям их оценки. Выявлены ключевые факторы, которые регуляторно установлены с целью максимального снижения рисков не выявления различий между воспроизведенным и референтным препаратом. Одни факторы могут контролироваться разработчиками и исследователями, с целью снижения влияния неконтролируемых факторов, которые обуславливают основные риски исследований БЭ. Со стороны регуляторов определены границы для данных контролируемых факторов, и установлены определенные значения ошибок I и II рода для принятия решений о биоэквивалентности или не биоэквивалентности.

Таким образом, обобщив результаты сравнительного анализа нормативных документов и научных публикаций можно сформулировать следующие рекомендации по коррекции нормативных документов, регулирующих определение терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости в России:

1. Введение новой терминологии (высоковариабельные ЛП, ЛП с узким терапевтическим диапазоном, ЛП аналоги эндогенных соединений, «биовейвер»,

биофармацевтическая классификационная система (БКС), *in vivo-in vitro* корреляция).

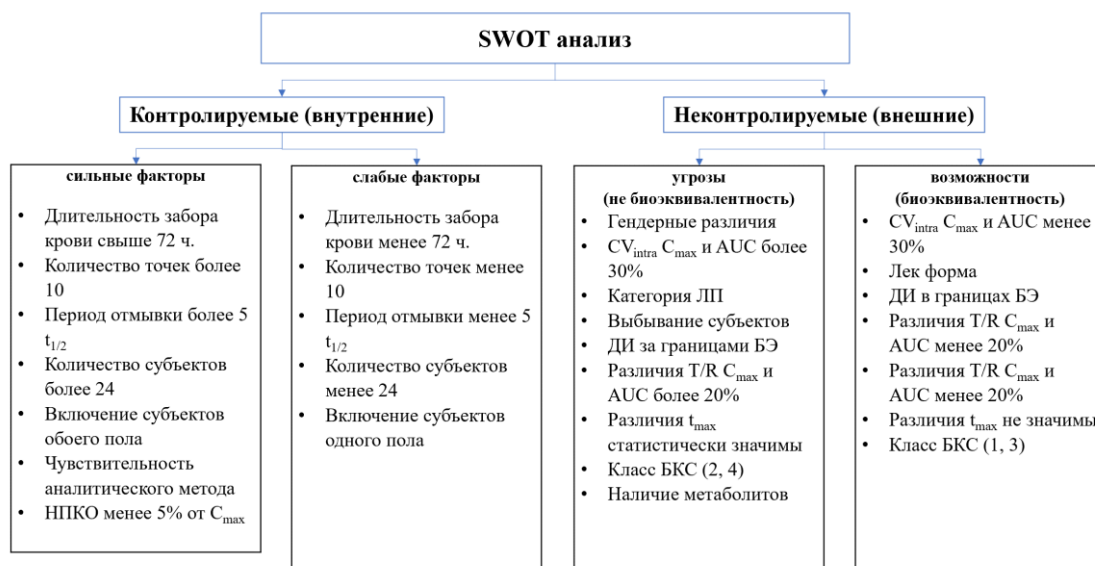
2. Уточнение, что терапевтическую эквивалентность на основании исследований БЭ можно подтвердить с помощью следующих исследований: сравнительные ФК исследования *in vivo*, сравнительные ФД исследования *in vivo*, сравнительные терапевтические клинические исследования, сравнительные исследования *in vitro* («биовейвер»).

3. Уточнение критериев БЭ в зависимости от пути ее подтверждения: при оценке ФК и ФД установить границы доверительных интервалов в зависимости от категории воспроизведенных ЛП (80,00-125,00% для обычных ЛС, или более узкие для ЛП с УТД, возможность расширения для высоковариабельных ЛП); при оценке *in vitro* установить критерии отнесения ЛС к 1 и 3 класса по БКС и критерии оценки сравнительного профиля кинетики растворения (скорость высвобождения более 80% за 15 и 30 минут); при оценке *in vivo-in vitro* корреляции установить приемлемый уровень корреляции (типы А и Б).

Стоит отметить, что подходы к оценке БЭ с масштабированием границ (подход RSABE) позволят также оценить вариабельность воспроизведенного ЛП по отношению к референтному, что, в свою очередь, позволит повысить точность оценки взаимозаменяемости ЛП. Поэтому можно рекомендовать также расширение имеющихся требований к оценке БЭ особых категорий ЛП данным подходом.

Выполнен SWOT анализ факторов, связанных с планированием, проведением и оценкой исследований биоэквивалентности. Определены основные контролируемые (внутренние) и неконтролируемые (внешние) факторы, вносящие определённый вклад в сторону положительного или отрицательного результата исследований. На схеме 4 приведены основные факторы, повышающие вероятность риска не доказательства биоэквивалентности.

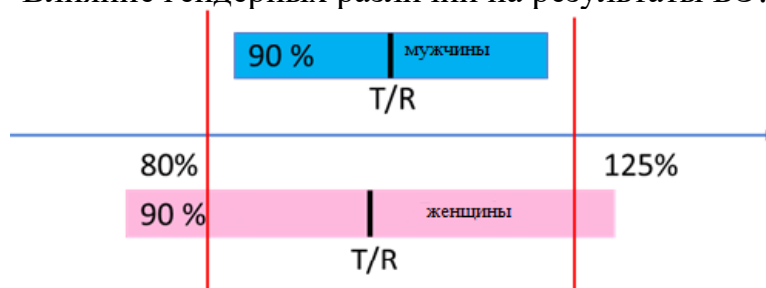
SWOT анализ.



Также по результатам сравнительного анализа нормативных документов и научных изданий, изучен вопрос гендерных различий, как в целом различий ФК лекарственных средств, так и в частности при сравнении воспроизведённых ЛП с референтными и их влиянии на результаты исследований БЭ. Показано, что частота выявления гендерных различий по данным литературы достигает 13% для AUC и 35% для C_{max} (Chen M.L. и соавт., 2000), и целесообразно выявлять возможные отличия среди воспроизведенных ЛП, т.к. в силу различных причин (разная внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC у мужчин и женщин; влияние особенностей состава на ФК у мужчин и женщин) они могут демонстрировать различную степень эквивалентности с референтным ЛП у мужчин и женщин (рисунок 1).

Рисунок 1.

Влияние гендерных различий на результаты БЭ.



Алгоритм и методологические принципы планирования и оценки результатов исследований биоэквивалентности особых категорий

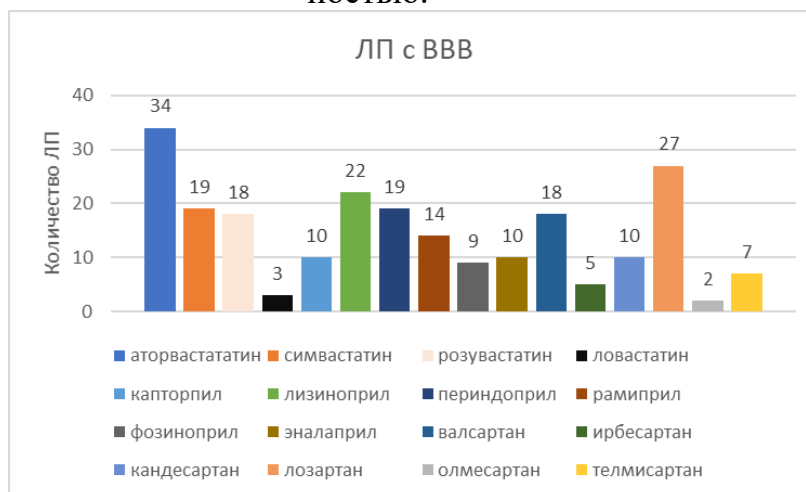
воспроизведенных препаратов, и алгоритм оценки гендерных различий. По итогам анализа нормативных документов и научных публикаций разработан алгоритм и методологические принципы планирования и оценки исследований БЭ (схемы 1 и 2) с целью определения их терапевтической эквивалентности, «взаимозаменяемости» и оценки наличия гендерных различий: 1) оценка характеристик действующего вещества (в т.ч. принадлежность к особым категориям ЛП), скорости и механизма высвобождения, правильности выбора дизайна исследования; 2) расчет основных ФК параметров C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$ в общей популяции субъектов исследования (мужчины + женщины); 3) расчет параметров C_{max} и AUC_{0-t} отдельно у мужчин и женщин; 4) оценка гендерных различий параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни); 5) оценка остаточной внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} , AUC_{0-t} (дисперсионный анализ ANOVA), а также отношений геометрических средних C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин; 6) оценка гендерных различий внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни); 7) оценка наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (клинически значимая разница геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин 20%) и гендерных различий геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни); 8) расчет 90% доверительных интервалов для параметров C_{max} и AUC_{0-t} в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин; 9) вывод о подтверждении/не подтверждении БЭ в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин; 10) в случае подтверждения БЭ – признание взаимозаменяемости, при соблюдении остальных критериев взаимозаменяемости, и внесение соответствующей отметки в Государственный реестр лекарственных средств; в случае выявления статистически значимых гендерных различий – включение соответствующей информации в инструкцию по применению воспроизведенного препарата.

Оценка результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Выполнен анализ результатов 290 исследований БЭ, которые, по данным нормативных документов и научных публикаций, могут быть отнесены к особым категориям ЛП. По данным Davit В.М., (2008) высоковариабельные ЛП наиболее часто встречались в следующих фармакологических классах: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. В анализ высоковариабельных ЛП вошли 74 препарата из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, 84 - из группы ингибиторов АПФ – 84 и 69 из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) (рисунок 2).

Рисунок 2.

Лекарственные препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.



В анализ ЛП с УТД и ЛП-АЭС были включены 36 и 27 препаратов из различных фармакологических групп (рисунки 3 и 4).

Рисунок 3.

Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном.

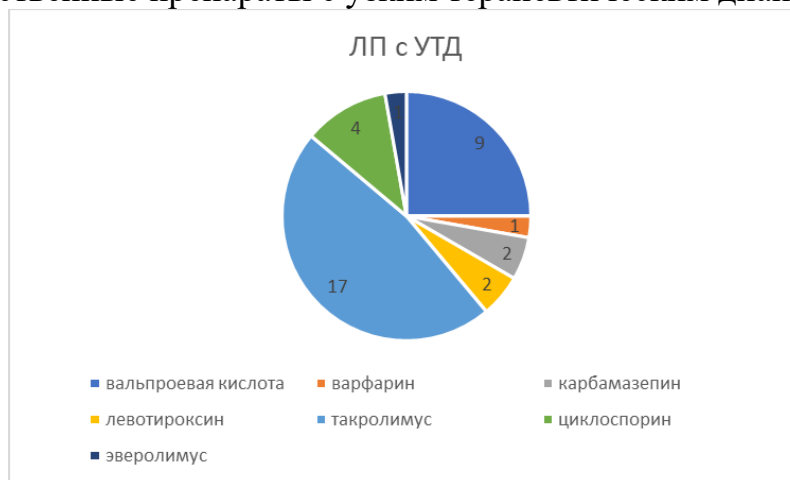
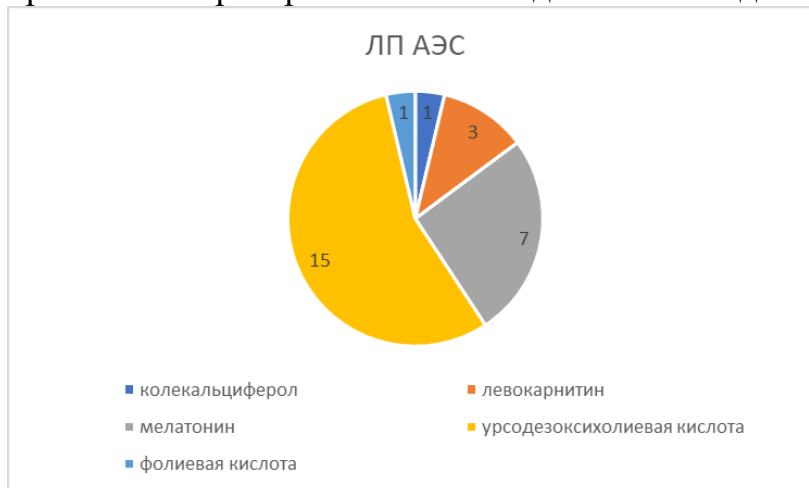


Рисунок 4.

Лекарственные препараты аналоги эндогенных соединений.



По каждому ЛП были рассчитаны основные ФК параметры (C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max}) и их усредненные значения для каждого субъекта исследования. По данным усредненных значений ФК, сформированы профили, демонстрирующие зависимость «концентрация-время». Данные позволяют визуально оценить ФК профиль воспроизведенных и референтных препаратов. Для препаратов АЭС в диссертации приведены данные по эндогенному содержанию.

Оценена внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} каждого из исследований. Рассчитаны средневзвешенные средние коэффициенты CV_{intra} и их верхние границы 80% доверительных интервалов для каждого МНН. Данный показатель демонстрирует значения вариабельности лекарственного средства близкие к истинным (Хохлов А.Л. и соавт., 2017). Результаты оценки ФК и вариабельности обобщены в таблице 7.

Таким образом, в ходе анализа были выявлены 65 ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью C_{max} и 35 с AUC_{0-t} . В целом, высокие значения хотя бы одного из параметров были получены в 81 исследовании. Стоит отметить, что высокие значения CV_{intra} были получены и в категориях ЛП с УТД и АЭС. К ЛП с ВВВ могут быть отнесены 8 наименований ЛС: аторвастатин, валсартан, ловастатин, лозартан, мелатонин, симвастатин, телмисартан, УДХК. Среди ингибиторов АПФ высокие значения вариабельности не подтвердились.

Следующие 7 наименований ЛС могут быть отнесены к ЛП с УТД: вальпроевая кислота, варфарин, карбамазепин, левотироксин, такролимус,

циклоспорин и эверолимус, т.к. они соответствуют приведенным выше критериям (таблица 8).

В таблице 9 приведены рекомендуемые схемы определения эндогенных концентраций и диапазоны эндогенных концентраций, наблюдаемых в исследованиях ЛП АЭС: колекальциферол, левотироксин, мелатонин, УДХК, фолиевая кислота. Стоит отметить, что в исследованиях применялись разные аналитические методики с различными значениями НПКО. Указанные ЛП могут быть отнесены к препаратам АЭС и включены в соответствующий перечень. Также препараты мелатонина и УДХК, демонстрирующие высокую внутрииндивидуальную вариабельность в 67% и 40% исследований, соответственно, могут быть также включены в перечень лекарственных средств с ВВВ.

Анализ наиболее частых ошибок в исследованиях БЭ показал, что для 35% исследований были приняты некорректные критерии оценки, для 27% исследований был выбран неоптимальный дизайн, в 12% исследований - недостаточный размер выборки, в 3,5% исследований определена некорректная схема отбора образцов крови.

Для ЛП, отнесенных к особым категориям ЛП следует применять вышеописанные требования к планированию и оценке исследований БЭ. На основании разработанного алгоритма оценки возможно определять взаимозаменяемость воспроизведенных ЛП по отношению к референтным ЛП, т.к. терапевтическая эквивалентность для данных ЛП может быть подтверждена на основании результатов исследований БЭ. По итогам анализа подготовлены «препарат-специфические» руководства к изучению БЭ для 28 наименований лекарственных средств.

Также анализ фармакокинетики показал, что для особых категорий ЛП не рекомендуется применять процедуру «biowaiver», т.к. большинство из проанализированных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью и аналогов эндогенных соединений относятся к 2 и 4 классу по биофармацевтической классификационной системе (более 70%) и требуют обязательной оценки фармакокинетики *in vivo*, т.к. для них имеются высокие риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение.

Таблица 7.

Средние значения параметров фармакокинетики и внутрииндивидуальной вариабельности.

№	C _{max} T, нг/мл	C _{max} R, нг/мл	AUC _{0-t} T, нг*ч/мл	AUC _{0-t} R, нг*ч/мл	t _{max} T, ч	t _{max} R, ч	CV _{intra} pooled AUC _{0-t} , %	CV _{intra} pooled C _{max} , %
аторвастатин	38,71	38,13	267,44	262,79	1,58	1,54	23,18 (23,84)	36,10 (37,17)
симвастатин	8,51	8,93	41,82	41,48	1,79	1,76	31,79 (32,87)	28,67 (29,63)
розувастатин	21,27	21,11	203,21	205,68	3,68	3,64	24,31 (24,90)	28,39 (29,08)
ловастатин	11,32	12,11	58,51	58,50	2,48	2,19	24,44 (26,82)	40,33 (44,46)
каптоприл	225,87	224,24	406,55	407,26	1,11	1,10	13,28 (14,00)	13,98 (14,73)
лизиноприл	69,42	70,18	947,27	960,42	6,81	6,79	19,80 (20,40)	19,18 (19,77)
периндоприл	20,04	19,71	210,13	212,56	4,85	4,87	12,90 (13,34)	19,32 (19,98)
рампиприл	25,05	24,62	32,37	33,12	0,75	0,75	21,13 (21,93)	26,72 (27,73)
фозиноприл (метаболит)	303,47	297,00	2409,63	2328,67	3,46	3,39	16,89 (17,64)	16,43 (17,16)
эналаприл	162,78	156,24	235,91	236,23	0,88	0,92	15,33 (16,49)	19,91 (21,44)
валсартан	4233,87	4263,37	28090,30	28112,34	2,83	2,84	28,26 (28,97)	31,43 (32,22)

ирбесартан	2811,51	2804,18	16130,99	16137,61	1,51	1,63	18,17 (19,31)	18,40 (19,56)
кандесартан	202,76	201,24	2035,54	2062,41	3,93	3,85	16,07 (16,73)	21,61 (22,51)
лозартан	324,62	323,67	604,28	600,30	1,20	1,26	15,22 (15,57)	32,42 (33,19)
олмесартан	707,94	711,87	5531,99	5542,40	1,98	1,92	7,87*	13,17*
телмисартан	333,58	344,55	1525,87	1529,28	1,15	1,12	25,69 (26,57)	42,89 (44,45)
вальпроевая кислота	36,91	37,51	762,93	763,77	8,81	7,73	12,44 (13,06)	10,90 (11,44)
варфарин	631,90	703,38	27903,99	28419,67	1,33	0,66	8,92**	14,38**
карбамазепин НВ	4,51	4,08	239,95	224,24	6,00	9,08	16,88	10,67
карбамазепин МВ	2,48	2,56	181,53	181,32	31,11	29,00	7,49	6,61
левотироксин	8,39***	8,43***	89,92***	87,97***	3,67***	3,71 ***	29,33*	26,45*
такролимус	33,67	31,66	381,59	362,69	1,81	2,01	25,49 (26,19)	25,86 (26,57)
циклоспорин	1069,17	1152,18	4265,47	4492,80	1,42	1,41	9,17 (9,90)	11,19 (12,09)
эверолимус	79,18	81,82	283,81	280,30	0,95	0,88	33,08*	19,22*
колекальцифе- рол	6,80	7,09	198,29	220,22	13,17	12,36	21,58*	22,8*
левокарнитин	12,14/6,73*****	12,91/6,99*****	373,48/102,20*****	391,89/97,78*****	5,74	5,43	17,57 (19,06)	15,57 (16,89)
мелатонин	9,25	9,66	15,48	16,49	0,78	0,77	31,42 (33,02)	31,10 (32,69)

урсодезоксиколиевая кислота	4557,41	4787,63	27716,24	27653,92	1,95	1,88	22,14 (23,02)	23,11 (24,03)
							32,23 (35,04)	32,23 (35,04)
фолиевая кислота	86,65	85,45	515,23	507,61	0,99	1,25	6,43*	12,66*

*Примечание: в скобках приведены значения верхней границы 80% доверительного интервала; * - оценка средневзвешенной средней не проводилась; ** - значения вариабельности референтного препарата; *** - приведены значения по трийодтиронину; **** - приведены значения без коррекции/с коррекций на эндогенный уровень; жирным шрифтом выделены значения с учетом коррекции на эндогенный уровень.*

Таблица 8.

Характеристика ЛП с УТД.

МНН	Терапевтическое окно	СНЯ или неэффективность	Терапевтический лекарственный мониторинг	Титрация доз
вальпроевая кислота	+	+	+	-
варфарин	+	+	+	+
карбамазепин	+	+	+	+
левотироксин	+	+	+	+
такролимус	+	+	+	+
циклоsporин	+	+	+	-
эверолимус	+	+	+	+

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; Терапевтическое окно - 2 кратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови; СНЯ – развитие серьезных нежелательных явлений.

Таблица 9.

Схема определения и значения эндогенных концентраций.

МНН	Схема определения, ч	Эндогенные концентрации, нг/мл
колекальциферол	-24; -16; -8; 0	0,5-1,8
левокарнитин	-24; -18; -12; -8; 0	300-800
мелатонин	-12; -6; -3; -1,5; 0	0,01-0,12
УДХК	-24; -18; -12; -6; 0	10-170
фолиевая кислота	-24; -18; -12; -8; 0	5-10

Оценка гендерных различий.

Проведен анализ влияния фактора пола на различия ФК 193 ЛП, в которых принимали участие субъекты обоего пола. Показано, что для 21 наименования ЛС были выявлены статистически значимые различия по крайней мере для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}) (таблица 10). Наиболее высокие показатели частоты выявления были в группе ингибиторов АПФ и АРАП.

Анализ значений ВВВ параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин во всех исследованиях показал, что у женщин наблюдались более высокие значения CV_{intra} , однако различия были статистически не значимы. Частота выявления высоких значений ВВВ у мужчин и женщин была сопоставима.

Анализ наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма», выраженный в наличии более чем 20% разницы между значениями Т/Р (РЕ) у мужчин и женщин был выявлен для 12 наименований ЛС. Частота выявления варьировала от 14% до 60%. Выявленные случаи более чем 20% разницы между воспроизведенными и референтными ЛП у мужчин и женщин свидетельствуют о возможности наличия различий в рецептуре и/или технологии производства воспроизведенных ЛП.

Симуляционные оценки 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин продемонстрировали наличие неэквивалентных результатов в исследованиях БЭ 17 наименований ЛС, что составляет более 50% от всех проанализированных ЛС (n=28). Количество исследований с наличием неэквивалентных результатов у мужчин составило 72 (37%), у женщин 56 (29%). Оценка ассоциации между принадлежностью к определённому полу и частотой выявления неэквивалентных результатов исследований БЭ не выявила статистически

значимые различия, ($\chi^2=2,992$; $p>0,05$). Вместе с тем, для некоторых ЛС частота превышала 60%. Таким образом, нельзя исключать возможность влияния гендерных различий между воспроизведенными и референтными ЛП на результаты оценки в исследованиях, проводимых с участием субъектов одного пола.

В проанализированных 290 исследованиях преобладали исследования с участием мужчин - более 68%. Данные различия наглядно демонстрируют наличие потенциального риска того, что различные субъекты/пациенты могут по-разному отвечать на терапию. Поэтому, в целях определения взаимозаменяемости по результатам исследований, следует включать в исследования субъектов обоего пола (в равных пропорциях) и рекомендовать оценивать наличие гендерных различий ФК, а также проводить сравнительную оценку различий между значениями Т/Р (РЕ) у мужчин и женщин по предложенному алгоритму. Данная оценка не повлечет серьезных затрат, т.к. разработанный алгоритм прост и не требует применения сложных методов статистического анализа. В случае выявления значимых гендерных различий между воспроизведенным и референтным ЛП можно рекомендовать включать данную информацию в инструкцию по применению, т.к., возможно, потребуется коррекция режима дозирования у пациентов разного пола.

Таблица 10.

Частоты выявления гендерных различий, значимой взаимосвязи «пол-лекарственная форма» и неэквивалентных результатов БЭ у мужчин и женщин.

МНН	N	Гендерные различия*, %	Различия Т/Р**, %	Не эквивалентные результаты, %	
				Ж	М
аторвастатин	22	22	27	32	18
валсартан	12	50	25	50	42
вальпроевая кислота	4	-	-	50***	50***
ирбесартан	2	50***	-	-	-
кандесартан	7	28	14	29	43
каптоприл	10	20	40	20	40
левокарнитин	3	67***	-	-	-

МНН	N	Гендерные различия*, %	Различия T/R**, %	Не эквивалентные результаты, %	
				Ж	М
левотироксин	2	-	-	100***	50***
лизиноприл	15	20	27	27	47
ловастатин	3	33***	-	-	-
лозартан	13	54	15	30	39
мелатонин	6	33	-	33	67
олмесартан	1	100***	-	-	-
периндоприл	11	16	-	9	36
рамиприл	11	63	36	27	18
розувастатин	18	22	28	28	39
симвастатин	5	40	60	40	60
такролимус	8	13	-	100	87,5
телмисартан	2	100***	-	-	100***
УДХК	12	10	42	33	50
фозиноприл	6	50	17	17	33
циклоспорин	2	50***	-	-	100***
эналаприл	4	28	25	25	50

*Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; N – количество исследований; T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого и референтного препарата; * - различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$; ** - значения превышающие порог $\pm 0,2$; *** - значения не показательны ввиду небольшого количества рассмотренных случаев; М – мужчины, Ж – женщины; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.*

Прогнозирование результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов. По результатам анализа 26 факторов, связанных с результатами исследования БЭ, согласно схеме 4 были определены 12 информативных признаков (значение информативности более 0,5 согласно методике Кульбака).

Для данных факторов были определены интервалы значений каждого фактора, а также частоты попадания значений каждого фактора в данные интервалы. Интервалы для каждого фактора определялись исходя из имеющихся значений и их дискурсивного распределения. Для каждого интервала рассчитаны прогностические коэффициенты (баллы).

На основании информативности и прогностических коэффициентов

разработана модель прогнозирования результатов БЭ с учетом риск-ориентированной стратегии планирования КИ. Модель продемонстрировала высокие значения чувствительности и специфичности прогноза, а также высокую точность, т.к. максимальный процент ошибочных прогнозов - около 8% (таблица 11).

Таблица 11.

Результаты проверки моделей прогнозирования.			
Группы	Число исследований	Ответы (в %)	
		правильные	неправильные
Основная	290	92,2	7,8
Контрольная	65	92,3	7,7
Обе вместе	355	92	8,0

Ограничением предлагаемого метода прогноза может являться отсутствие достаточных данных исследований с повторным дизайном. Поэтому данный алгоритм прогноза следует использовать при планировании исследований с простым перекрестным дизайном. Для исследований с повторным дизайном данный алгоритм может быть также полезен. Для таких случаев методом линейной регрессии, рассчитаны поправочные коэффициенты для суммы баллов, рассчитанных по данному алгоритму: $РБ = СИБ \times 0,898 + 4,655$, где, РБ – рассчитанные баллы, СИБ – сумма исходных баллов.

Алгоритм принятия решений для определения способа подтверждения ТЭ представлен на схеме 5.

Схема 5.



Примечания: *ФК* – сравнительное фармакокинетическое исследование, *ФД* – сравнительное фармакодинамическое исследование; *КИ* – сравнительное

клиническое исследование.

Алгоритм прогнозирования реализован в виде программы «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03).

Таким образом, можно сформулировать следующие положения риск-ориентированной стратегии ФК исследований особых категорий воспроизведенных ЛП: 1) при планировании исследований следует оценить факторы, ассоциированные с риском исследований БЭ согласно схеме 4; 2) определить способ подтверждения терапевтической эквивалентности согласно схеме 5 с помощью разработанной программы; 3) выполнить анализ результатов исследования согласно алгоритму, представленному на схемах 1 и 2.

ВЫВОДЫ

1. В России не сформулированы четкие регуляторные требования для определения взаимозаменяемости ЛП в отношении факторов, связанных с планированием, выполнением исследований и их статистической обработкой: размер выборки, схема отбора крови, период отмывки, гендерные различия, наличие метаболитов, лекарственная форма, критерии признания эквивалентности. В случае невозможности выполнения исследования биоэквивалентности не разрешены сравнительные фармакодинамические исследования и исследования *in vitro*. Нет нормативных критериев оценки биоэквивалентности с учетом высокой внутрииндивидуальной вариабельности, узкого терапевтического диапазона, наличия эндогенных концентраций.
2. Разработан, апробирован и валидирован методологический принцип анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с последовательной оценкой основных характеристик лекарственного средства, лекарственной формы, соответствия дизайна исследований и критериев оценки биоэквивалентности указанным характеристикам, поиском фармакокинетических различий между препаратами (в т.ч. обусловленных гендерными отличиями).
3. Выявлены наиболее частые ошибки при проведении исследований биоэквивалентности, которые связаны - с некорректными критериями оценки (35% исследований), выбором неоптимального дизайна исследования (27% исследований),

недостаточным размером выборки (12% исследований), некорректной схемой отбора образцов крови (3,5% исследований); а также выявлен ряд дополнительных препарат-специфичных факторов, которые необходимо учитывать при оценке взаимозаменяемости ЛП: высокая внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров (у 28% препаратов), узкий терапевтический диапазон (у 12% препаратов), наличие эндогенных концентраций лекарственного средства (у 9% препаратов).

4. Предложены перечни особых категорий лекарственных препаратов, включающие 8 наименований лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, 7 наименований с узким терапевтическим диапазоном и 6 наименований аналогов эндогенных соединений. Разработаны 28 «препарат-специфических» рекомендаций к исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных препаратов.

5. Продемонстрировано влияние гендерных различий на результаты исследований. Показано наличие статистически значимых ($p < 0,05$) гендерных различий в 63 исследованиях (31%) у 21 наименования лекарственных средств (75%); сопоставимая встречаемость высоких значений CV_{intra} хотя бы по одному из параметров C_{max} или AUC_{0-t} у мужчин и женщин - 23% vs 23% (48 и 47 исследований соответственно); наличие взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 42 исследованиях (20%) у 12 наименований лекарственных средств (43%); наличие неэквивалентных результатов для 17 наименований лекарственных средств при симуляционных расчетах 90% доверительных интервалов отдельно в популяции субъектов мужского и женского пола в 71 и 56 исследований (37% vs 29%), соответственно.

6. Разработана программа для ЭВМ и алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности, включающая 12 факторов, ранжированных по их информативности: нижняя граница 90% доверительного интервала C_{max} - 2,34; верхняя граница 90% доверительного интервала C_{max} - 2,01; точечная оценка C_{max} - 1,51; категория препарата - 1,36; нижняя граница 90% доверительного интервала AUC_{0-t} - 1,20; точечная оценка AUC_{0-t} - 1,04; верхняя граница 90% доверительного интервала AUC_{0-t} - 0,98; внутрииндивидуальная вариабельность AUC_{0-t} - 0,80; t_{max} -

0,72; внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} - 0,70; длительность забора крови - 0,69; C_{max} - 0,52. Алгоритм прогноза апробирован и валидирован на контрольной выборке 65 исследований биоэквивалентности.

7. Сформулирована риск-ориентированная стратегия фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов, включающая:

1. имплементацию риск-ориентированного подхода к оценке факторов, связанных с особенностями лекарственных препаратов;

2. применение предложенных алгоритмов анализа исследований биоэквивалентности и прогнозирования их результатов для обоснованного выбора пути подтверждения терапевтической эквивалентности, правильного планирования, выполнения исследований и их статистической обработки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно усовершенствовать систему нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации в отношении особых категорий воспроизведенных препаратов. Предлагается расширить возможные пути подтверждения терапевтической эквивалентности в случае невозможности выполнения фармакокинетического исследования биоэквивалентности, а именно исследованиями по установлению фармакодинамической эквивалентности или клиническими исследованиями с оценкой эффективности и безопасности. Необходимо уточнить критерии оценки приемлемости результатов исследований для оценки терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости особых категорий лекарственных препаратов. При оценке фармакокинетики необходимо установить следующие границы биоэквивалентности (80,00-125,00% для обычных ЛС; более узкие для ЛП с УТД (90,00-111,11%) или возможность их масштабирования; для высоковариабельных ЛП - возможность масштабирования границ). В отношении аналогов эндогенных соединений целесообразно включить требование по оценке эндогенного уровня и представления результатов оценки для исходных данных и скорректированных на эндогенную концентрацию. Рекомендуется установить регуляторные ограничения для возможности применения процедуры «biowaiver» на основе

биофармацевтической классификационной системы для особых категорий препаратов, т.к. согласно риск-ориентированной модели их оценки не представляется возможным исключить все возможные угрозы принятия ошибочного решения об их эквивалентности.

2. При планировании исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов, не указанных в Приложении №3, в первую очередь, рекомендуется использовать предложенную риск-ориентированную стратегию фармакокинетических исследований с использованием программы «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03) для оптимизации выбора способа подтверждения терапевтической эквивалентности и научно обоснованного планирования дизайна сравнительного фармакокинетического исследования биоэквивалентности. В случае получения отрицательного или неинформативного прогноза следует внести коррекцию в дизайн исследования, либо рассмотреть возможность проведения иных исследований, результаты которых могут позволить подтвердить фармакодинамическую эквивалентность или эквивалентность по параметрам эффективности и безопасности.

3. Рекомендуется использовать предложенную риск-ориентированную стратегию фармакокинетических исследований с использованием разработанного алгоритма и методологических принципов анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов с целью оценки их «взаимозаменяемости» и оценки наличия гендерных различий. В случае подтверждения биоэквивалентности можно сделать вывод о признании взаимозаменяемости, при соблюдении остальных критериев взаимозаменяемости, и внести советующие отметки в Государственный реестр лекарственных средств. В случае выявления гендерных различий целесообразно провести поиск их причин и оценить необходимость включения соответствующей информации в инструкцию по применению воспроизведенного препарата.

4. При планировании и оценке исследований биоэквивалентности аторвастатина, симвастатина, розувастатина, ловастатина, каптоприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла, фозиноприла, эналаприла, валсартана, ирбесартана, кандесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, вальпроевой кислоты,

варфарина, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, колекальциферола, левокарнитина, мелатонина, урсодезоксихолиевой кислоты, фолиевой кислоты целесообразно обращаться к разработанным «препарат-специфичным» руководствам (Приложение №2).

5. Рекомендуется проводить дальнейший анализ на основе систематического обзора исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, не вошедших в настоящий анализ, по выявлению высоковариабельных препаратов, препаратов с узким терапевтическим диапазоном, аналогов эндогенных соединений и дополнять разработанные перечни особых категорий лекарственных средств (Приложение №3), а также «препарат-специфичные» руководства (Приложение №2).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ромодановский, Д.П. Актуальные аспекты планирования дизайна исследований биоэквивалентности препаратов аторвастатина / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2013. - № 1. - С. 22-27.
2. Ромодановский, Д.П. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов / Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев (и др.) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2014. - № 3. - С. 39-45.
3. Ромодановский, Д.П. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина / Д.П. Ромодановский, А.П. Соловьева, А.С. Насонов (и др.) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2014. - № 4. - С. 17-21.
4. Миронов, А.Н. Экспертные подходы к разработке и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением / А.Н. Миронов, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов (и др.) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2014. - № 2. - С. 3-8.

5. Миронов, А.Н. Подтверждение терапевтической эквивалентности - первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов / А.Н. Миронов, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина, Д.П. Ромодановский (и др.) // **Consilium Medicum.** - 2014. - т.16. - № 2. - С. 78-84.
6. Тест "Растворение" в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли: **монография** / (Шохин И.Е. и др.). – М.: Изд-во Перо, 2015. - 320 с.
7. Адонин, В.К. Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений / В.К. Адонин, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. № 3. - С. 3-7.
8. Ромодановский, Д.П. Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности / Д.П. Ромодановский, Т.В. Еременкова, М.А. Драницына (и др.) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. - № 4. - С. 5-10.
9. Ниязов, Р.Р. Обоснование границ признания эквивалентности показателей качества, безопасности и эффективности при разработке биоаналогов / Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев, Е.В. Гавришина, Д.П. Ромодановский (и др.) // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** - 2015. - т.78. - № 6. - С. 37-44.
10. Ромодановский, Д.П. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина / Д.П. Ромодановский, М.А. Драницына, Д.В. Горячев (и др.) // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** - 2015. - т.78. - № 6. - С. 19-25.
11. Васильев, А.Н. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов / А.Н. Васильев, Н.Д. Бунятян, Е.В. Гавришина, Д.П. Ромодановский (и др.) // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** - 2015. - т.78 - № 9. - С. 32-38.
12. Ромодановский, Д.П. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном / Д.П.

Ромодановский, Д.В. Горячев, Ю.В. Олефир (и др.) // **Химико-фармацевтический журнал.** - 2016. - т.50. - № 12. - С. 42-45.

13. Ромодановский, Д.П. Медицинская экспертиза лекарственных средств с незначительной широтой терапевтического индекса / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // **Медицинская экспертиза и право.** - 2017. - № 3. - С. 28-32.

14. Ромодановский, Д.П. Особенности оценки эквивалентности отдельных групп лекарственных средств / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // **Медицинская экспертиза и право.** - 2017. - № 5. - С. 39-44.

15. Romodanovskii, D.P. Planing bioequivalence studies of drugs with narrow therapeutic indices / D.P. Romodanovskii, D.V. Goryachev, Y.V. Olefir (et al.) // **Pharm Chem J.** - 2017. - 50(12). - P. 814-816.

16. Ромодановский, Д.П. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.** - 2017. - т.7. - № 3. - С. 142-149.

17. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: **монография / (А.Л. Хохлов и др.) под общ. ред. А.Л. Хохлова.** - Москва–Ярославль–Прага: ООО Фотолайф, 2017. - 227 с.

18. Ромодановский, Д.П. Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов (и др.) // **Acta biomedica scientifica.** - 2018. – т.3. - № 5. - С. 94-105.

19. Ромодановский, Д.П. «Patient's risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов (и др.) // **Медицинская этика.** - 2018. - т.6. – № 1. - С. 26-32.

20. Ромодановский, Д.П. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов эналаприла / Д.П. Ромодановский, А.Л. Хохлов, А.Е. Мирошников // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.** - 2018. - т.8. – № 4. - С. 231-237.

21. Ромодановский, Д.П. Половые различия фармакокинетики лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности и их влияние на риск потребителей / Д.П. Ромодановский, А.Е. Мирошников // Медицинская этика. - 2018. - т.7. - № 2. - С. 35-39.
22. Ромодановский, Д.П. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.П. Соловьева (и др.) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - т.8. - № 2. - С. 92-98.
23. Ромодановский, Д.П. Экспертные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений, в рамках российского законодательства и международного права / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.П. Соловьева, (и др.) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - т.8. - № 1. - С. 6-10.
24. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов: **монография / (А.Л. Хохлов и др.) под общ. ред. А.Л. Хохлова. – М.: РАН, 2018. - 244 с.**
25. Мирошников, А.Е. Клинические исследования как неотъемлемая часть фармацевтического рынка / А.Е. Мирошников, Н.О. Поздняков, Д.П. Ромодановский // Журнал «Медицинские науки». - 2018. – т.1 - № 1. - С. 2-7.
26. Яичков, И.И. Возможные причины получения неэквивалентных результатов исследований сравнительной фармакокинетики / И.И. Яичков, Д.П. Ромодановский, Л.Н. Шитов // Медицинская этика. - 2018 г. - № 7. - С. 48-57.
27. Ромодановский, Д.П. Регуляторные требования европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением / Д.П. Ромодановский, Н.Н. Еременко, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2019. - т.9. - № 1. - С. 28-33.
28. Ромодановский, Д.П. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности антагонистов рецепторов ангиотензина II / Д.П.

Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов (и др.) // **Химико-фармацевтический журнал.** - 2019. - т.53. - № 8. - С. 11-15.

29. Хохлов, А.Л. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана / А.Л. Хохлов, Д.П. Ромодановский, А.Е. Мирошников // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** - 2019. - т.8. - № 3. - С. 101-106.

30. Romodanovskii, D.P. Investigation Planning and Bioequivalence evaluation of Angiotensin II Receptor Antagonists / D.P. Romodanovskii, D.V. Goryachev, A.L. Khokhlov (et al.) // **Pharm Chem J.** - 2019. - 53. - P. 680-684.

31. Ромодановский, Д.П. Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.** - 2020. - т.10. - № 1. - С. 51-62.

32. Ромодановский, Д.П. Возможность прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов / Д.П. Ромодановский, А.Л. Хохлов // **Качественная клиническая практика.** — 2020. — №1. — С.80-99.

33. Ромодановский, Д.П. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности ингибиторов+ ГМГ-КоА-редуктазы / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов, А.Е. Мирошников // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2020. – т.15. - № 2. – С. 247-251.

34. Ромодановский, Д.П. Исследования биоэквивалентности вальпроевой кислоты и риск потребителей / Д.П. Ромодановский // **Материалы международной научного конгресса «Глобалистика-2020: Глобальные проблемы и будущее человечества».** - М., 2020. – С. 717-719.

35. Хохлов, А.Л. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном / Учебное пособие/ А.Л. Хохлов, Д.П. Ромодановский - Ярославль, ЯГМУ, 2020 – 29 с.

36. Хохлов, А.Л. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений / Учебное пособие/ А.Л. Хохлов, Д.П. Ромодановский - Ярославль, ЯГМУ, 2020 – 24 с.

Список сокращений

2x2x2 – простой перекрестный дизайн в 2 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов

2x2x3 – не полный повторный дизайн в 3 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов

2x2x4 – полный повторный дизайн в 4 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов

ANOVA – дисперсионный анализ (Analysis of Variance)

AUC₀₋₇₂ – площадь под кривой «концентрация-время», усеченная до 72 часов

AUC_{0-∞} – площадь под кривой «концентрация-время» с момента приема препарата до бесконечности

AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация-время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией действующего вещества во временной точке t

ЕМА – Европейское медицинское агентство

C_{max} – максимальная плазменная концентрация

CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности

CV_{intra pooled} – средневзвешенный коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности

FDA – Food and Drug Administration

GMR – отношение геометрических средних (точечная оценка (PE))

MRT – среднее время удерживания, характеризующее среднее время пребывания в организме лекарственного средства

NIHS – Японский Национальный институт медицинских наук

R – препарат сравнения

RSABE – Reference-Scaled Average Bioequivalence (биоэквивалентности в среднем с масштабированием границ)

T – тестируемый препарат

t_{max} – время достижения максимальной плазменной концентрации

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЭС – аналог эндогенного соединения

БЭ – биоэквивалентность, биоэквивалентный
ВВВ – высокая внутрииндивидуальная вариабельность
ВЗ – взаимозаменяемость
ДИ – доверительный интервал
КИ – клиническое исследование
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛП – лекарственный препарат
ЛС – лекарственное средство
ЛФ – лекарственная форма
МНН – международное непатентованное название
НПКО – нижний предел количественного определения
НЯ – нежелательное явление
РФ – Российская Федерация
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ТГ – тиреотропный гормон
ТЭ – терапевтическая эквивалентность
УДХК – урсодезоксихолиевая кислота
УТД – узкий терапевтический диапазон
ФК – фармакокинетика, фармакокинетический
ФД – фармакодинамика, фармакодинамический
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭВМ – Электронно-вычислительная машина