

Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов

* Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. П. Соловьева, Н. Н. Еременко

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Резюме. Проведен анализ нормативных документов и регуляторных требований к статистическим принципам планирования и оценки результатов исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Описаны существующие в настоящее время актуальные статистические подходы к оценке биоэквивалентности и соответствующие рекомендации к планированию исследований лекарственных препаратов, в том числе, высоковариабельных препаратов, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов — аналогов эндогенных соединений. В статье рассмотрены такие статистические подходы, как биоэквивалентность в среднем (Average Bioequivalence (ABE)), биоэквивалентность в среднем с расширением границ признания (Average Bioequivalence with Expanding Limits (ABEL)), биоэквивалентность в среднем с масштабированием границ (Reference-Scaled Average Bioequivalence (RSABE)). Изложены особенности статистического анализа в отношении малоизученных лекарственных препаратов. Описаны приемлемые с регуляторной точки зрения алгоритмы планирования и проведения двухэтапных дизайнов исследований биоэквивалентности, так как в подобных исследованиях присутствует необходимость множественного тестирования гипотезы биоэквивалентности, что приводит к повышению вероятности ошибки первого рода (риска потребителя). Сформулированы рекомендации по выбору статистических подходов и описаны некоторые особенности статистических методов анализа в зависимости от дизайна исследования и типа воспроизведенного лекарственного средства.

Ключевые слова: исследование биоэквивалентности; статистические модели; внутрииндивидуальная вариабельность; высоковариабельные препараты; препараты с узким терапевтическим диапазоном; эндогенные соединения; фармакокинетика

Для цитирования: Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Еременко НН. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018;8(2):92–98. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>

* **Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Principles of Statistical Evaluation of Bioequivalence Studies in the Context of Current Regulatory Requirements and Legal Acts

* D. P. Romodanovsky, D. V. Goryachev, A. P. Solovieva, N. N. Eremenko

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The article analyses regulatory documents and requirements for statistical principles of planning and evaluation of results of bioequivalence studies. It describes current statistical approaches to bioequivalence evaluation and relevant recommendations for the planning of studies of conventional medicinal products, medicinal products with a narrow therapeutic range, and analogues of endogenous compounds. The article analyses such statistical approaches as Average Bioequivalence (ABE), Average Bioequivalence with Expanding Limits (ABEL), Reference-Scaled Average Bioequivalence (RSABE). It describes specific aspects of statistical analysis of insufficiently studied medicinal products. The article also describes acceptable algorithms of planning and performing two-stage bioequivalence study designs, since such studies call for multiple testing of the bioequivalence hypothesis which leads to an increased probability of type I error (consumer risk). The article offers recommendations for the choice of statistical approaches and describes some aspects of statistical analysis methods depending on the design of the study and the type of generic medicines.

Key words: bioequivalence study; statistical models; intra-individual variability; highly variable medicinal products; medicinal products with a narrow therapeutic range; endogenous compounds; pharmacokinetics

For citation: Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Eremenko NN. Principles of Statistical Evaluation of Bioequivalence Studies in the Context of Current Regulatory Requirements and Legal Acts. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018;8(2):92–98. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>

* **Contact person:** Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

В России, согласно законодательству (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в действующей редакции [1–3]), исследование биоэквивалентности лекарственного препарата — это основной вид клинических исследований для воспроизведенных препаратов, задачей которого является оценка эквивалентности в сравнении с референтным препаратом по основным фармакокинетическим параметрам (максимальная концентрация в крови (C_{\max}) и площадь под кривой «концентрация—время» (AUC)) при минимальных финансовых затратах на исследование, но в приемлемом диапазоне риска для потребителя.

В зависимости от типа изучаемого лекарственного препарата и дизайна исследования имеются особенности по выбору оптимальной статистической модели исследования, удовлетворяющей требованиям руководящих документов и желанию разработчика минимизировать затраты на исследование [4]. Таким образом, исследование биоэквивалентности — это «компромисс» регуляторных требований и возможностей разработчика, позволяющий вывести на рынок воспроизведенный препарат, эквивалентный референтному препарату в предустановленных допустимых границах признания.

Правильный выбор приемлемой статистической модели и подхода к оценке исследования является одной из первоочередных задач разработчика при планировании исследования биоэквивалентности [5]. Также при планировании исследования необходимо предусматривать различные факторы, которые могут повлиять на статическую оценку результатов исследования.

Цель работы — разработать рекомендации по выбору статистического подхода к оценке биоэквивалентности и выявить особенности статистических методов анализа в зависимости от дизайна исследования и типа воспроизведенного лекарственного средства (в том числе высоковариабельных препаратов, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов — аналогов эндогенных соединений).

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ В СРЕДНЕМ (Average Bioequivalence (ABE))

В настоящее время выделяют следующие основные статистические подходы для доказательства эквивалентности в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов: биоэквивалентность в среднем, популяционная биоэквивалентность и индивидуальная биоэквивалентность [4].

Биоэквивалентность в среднем — это основной подход к оценке биоэквивалентности, признанный оптимальным ведущими регуляторными органами. Основное сравнение — разность арифметических средних \log -трансформированных фармакокинетических параметров или отношение геометрических средних в исходных значениях.

Популяционная и индивидуальная биоэквивалентность сравнивает отношение популяционных или индивидуальных разностей, то есть

оценок разности фармакокинетических параметров для исследуемого и референтного препаратов и разности фармакокинетических параметров для референтного препарата, принятого в разные периоды.

Статистическая гипотеза в исследовании биоэквивалентности отличается от таковых для сравнительных клинических исследований. Нулевая гипотеза (H_0) в исследованиях биоэквивалентности предполагает наличие, а не отсутствие различий между препаратами, то есть бионеэквивалентность, и соответственно нулевая гипотеза должна быть отклонена в пользу альтернативной (H_A) — о наличии эквивалентности [5].

Поскольку исследование биоэквивалентности — это прежде всего сравнительное фармакокинетическое исследование с учетом подхода оценки биоэквивалентности в среднем — гипотезы формулируются для отношения геометрических средних соответствующих фармакокинетических параметров (C_{\max} и AUC) исследуемого и референтного препаратов — μ_T/μ_R .

Нулевая гипотеза:

$$H_0: \mu_T/\mu_R < Q_1 \text{ или } \mu_T/\mu_R > Q_2,$$

где Q_1 и Q_2 — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности.

Альтернативная гипотеза:

$$H_A: Q_1 \leq \mu_T/\mu_R \leq Q_2.$$

После логарифмирования гипотезы принимают вид:

$$H_0: (\mu_T - \mu_R) < Q_1 \text{ или } (\mu_T - \mu_R) > Q_2,$$

$$H_A: Q_1 \leq (\mu_T - \mu_R) \leq Q_2.$$

В соответствии со стандартной терминологией в статистике выделяют ошибку первого рода и ошибку второго рода. Ошибка первого рода (α) связана с риском потребителя (выходом на рынок некачественного препарата) и жестко закреплена на уровне не более 5 %. Ошибка второго рода (β) связана с риском производителя — невыход на рынок эквивалентного препарата (не менее 20 %). Величина $(1 - \beta)$ называется мощностью исследования и обычно устанавливается на уровне 80 %. Соответственно при большом числе испытаний каждое пятое исследование биоэквивалентности ($1/0,2 = 5$) может закончиться неудачей по чистой случайности.

Между статистической гипотезой и ошибками I и II рода имеется определенная взаимосвязь (табл. 1).

Ввиду того что задачей исследования биоэквивалентности является подтверждение альтернативной гипотезы, можно сформулировать базовое уравнение оценки биоэквивалентности в среднем:

$$Q_1 \leq (\mu_T - \mu_R) \leq Q_2. \quad (1)$$

Это уравнение эквивалентно уравнению:

$$(\mu_T - \mu_R)^2 \leq \ln \theta_A^2, \quad (2)$$

где $\theta_A = Q_2 = \exp(-\ln Q_1)$.

Таблица 1

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗОЙ И ОШИБКАМИ ПЕРВОГО И ВТОРОГО РОДА В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Результат исследования	Нулевая гипотеза отклонена	Нулевая гипотеза не отклонена
Препараты биоэквивалентны	Верно	Ошибка второго рода (β)
Препараты небиоэквивалентны	Ошибка первого рода (α)	Верно

Границы Q_1 и Q_2 для большинства лекарственных препаратов регуляторно установлены в диапазоне 80,00–125,00 %. Оптимальным типом дизайна для большинства препаратов является простой перекрестный в двух группах и двух последовательностях ($2 \times 2 \times 2$). При длительном периоде полувыведения лекарственного препарата можно использовать параллельный дизайн. Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном данные границы должны быть сужены до 90,00–111,11 % [6–9].

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ В СРЕДНЕМ С РАСШИРЕНИЕМ ГРАНИЦ ПРИЗНАНИЯ (Average Bioequivalence with Expanding Limits (ABEL))

Данный подход является модификацией подхода биоэквивалентности в среднем (ABE), рекомендуемой для высоковариабельных препаратов в руководствах Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и в руководстве по экспертизе лекарственных средств [7–9]. Требуемый дизайн исследования — полный или неполный репликативный. Расширение границ применимо только для параметра C_{\max} .

Его суть заключается в модификации базового уравнения (2) путем добавления дополнительной переменной — внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата σ_{WR} и регуляторной константы k :

$$(\mu_T - \mu_R)^2 / \sigma_{WR}^2 \leq \ln \theta_A^2 / \sigma_0^2, \quad (3)$$

где σ_0 и σ_{WR} по сути служат для варьирования границ признания биоэквивалентности ($\sigma_0 = 0,294$ — константа; σ_{WR} — оценка внутрииндивидуальной вариабельности C_{\max} референтного препарата, отношение θ_A / σ_0 или $0,223 / 0,294$ обозначают k ($k = 0,76$)).

Соответствующим образом видоизменяется и статическая гипотеза:

$$H_0: (\mu_T - \mu_R)^2 / \sigma_{WR}^2 > \ln(\theta_A^2 / \sigma_0^2),$$

$$H_A: (\mu_T - \mu_R)^2 / \sigma_{WR}^2 \leq \ln(\theta_A^2 / \sigma_0^2).$$

Для упрощения при расширении границ можно пользоваться следующим уравнением:

$$[L, U] = \exp(\pm k \sigma_{WR}). \quad (4)$$

Расширение границ биоэквивалентности возможно до определенного значения, равного 69,84–143,19 %, что эквивалентно коэффициенту внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) до 50 %. При этом точечная оценка отношения геометрических средних для C_{\max} должна находиться в пределах 80,00–125,00 %.

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ В СРЕДНЕМ С МАСШТАБИРОВАНИЕМ ГРАНИЦ (Reference-Scaled Average Bioequivalence (RSABE))

Данный подход принят в Управлении по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и очень близок к ранее описанному подходу ABEL, так как позволяет масштабировать границы признания биоэквивалентности, основываясь на внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата σ_{WR} и регуляторной константе Q_2 / σ_0 [4]. Требуемый дизайн исследования — полный или неполный репликативный (для препаратов с узким терапевтическим диапазоном дизайн должен быть полным в двух последовательностях) [10]. Масштабирование границ применимо и для параметра C_{\max} и для AUC. Подход применим для высоковариабельных препаратов [11] и препаратов с узким терапевтическим диапазоном [10].

Базовое уравнение аналогично уравнению (3), но незначительно видоизменяется с учетом масштабирования:

$$(\mu_T - \mu_R)^2 - \sigma_{WR}^2 \theta_s \leq 0, \quad (5)$$

где $\theta_s = Q_2^2 / \sigma_0^2$; Q_2 — верхняя граница доверительного интервала (для высоковариабельных значение — 1,25, так как базовая граница признания биоэквивалентности, от которой ведется масштабирование, составляет 80,00–125,00 %, для препаратов с узким терапевтическим диапазоном — 1,1111, потому что базовая граница признания биоэквивалентности, от которой ведется масштабирование, 90,00–111,11 %); σ_0^2 — константа, для высоковариабельных препаратов равна 0,25; для препаратов с узким терапевтическим диапазоном — 0,1.

Статистическая гипотеза при данном подходе выглядит следующим образом:

$$H_0: (\mu_T - \mu_R)^2 - \sigma_{WR}^2 \ln \theta_s > 0,$$

$$H_A: (\mu_T - \mu_R)^2 - \sigma_{WR}^2 \ln \theta_s \leq 0.$$

Проверка этой гипотезы заключается в том, что бы получить $1 - \alpha$ (то есть 95 %), верхний доверительный предел для величины $(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta \times \sigma_{WR}^2$, и отклонить H_0 в пользу H_A , если этот доверительный предел окажется меньше или равен нулю. Способом получения верхнего доверительного предела является аппроксимация I по Хой (Howe's approximation I) [4, 10–12].

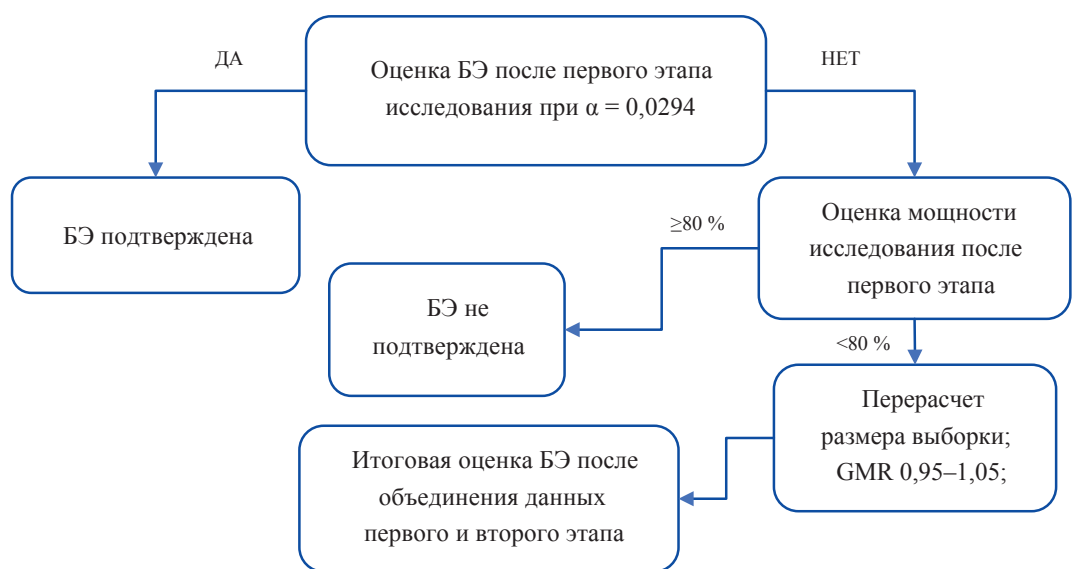
Для высоковариабельных препаратов такой подход применим только если вариабельность референтного препарата (σ_{WR}^2) будет выше 0,294.

Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном также необходимо подтвердить биоэквивалентность в стандартных границах признания 80,00–125,00 % и подтвердить, что граница 90 % доверительного интервала для отношения внутрииндивидуальных стандартных отклонений σ_{WT}/σ_{WR} меньше или равна 2,5 (сравнение σ_{WT}/σ_{WR} осуществляют с помощью F -теста) [4, 10].

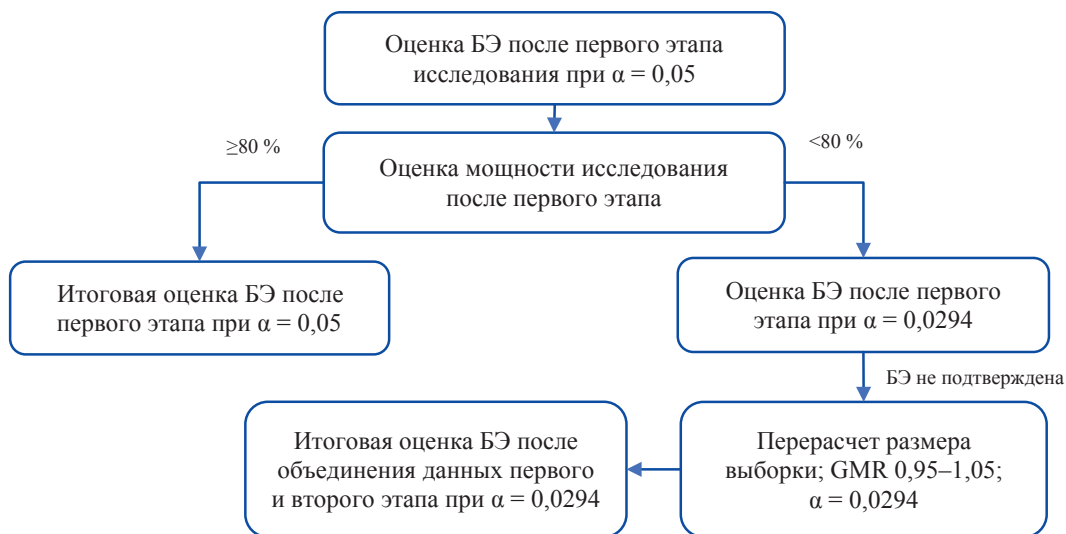
ОСОБЕННОСТИ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ОТНОШЕНИИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В случае если лекарственный препарат является аналогом эндогенных соединений, требуется в ста-

тистический анализ фармакокинетических параметров включить поправку на эндогенное содержание данного вещества. Метод коррекции параметров фармакокинетики на эндогенную концентрацию должен быть обоснован и подробно описан в протоколе исследования биоэквивалентности. Если не предусмотрено иное, стандартным методом признано вычитание эндогенной концентрации: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества (в каждой временной точке), определенная до приема исследуемого препарата с дальнейшим расчетом C_{\max} и AUC , либо средняя $AUC_{\text{энд}}$ (площадь под кривой «эндогенная концентрация–время») [7].



Метод В



Метод С

Примечание: БЭ — биоэквивалентность; α — ошибка I рода; GMR — отношение геометрических средних

Рис. 1. Алгоритм оценки биоэквивалентности в случае адаптивного дизайна, методы В и С [13]

В случае если планируется исследование биоэквивалентности малоизученного лекарственного вещества, и в литературе не описаны результаты ранее проведенных исследований биоэквивалентности, необходимо предусмотреть проведение пилотного исследования или запланировать исследование биоэквивалентности с двухэтапным дизайном (адаптивным дизайном), который приводит к необходимости множественного тестирования гипотезы биоэквивалентности (отрицания «нулевой гипотезы»), что ведет к повышению вероятности ошибки первого рода (риска потребителя). В связи с этим требуется коррекция ошибки первого рода. Для этого были разработаны различные подходы [13, 14]. Наиболее часто используемыми и приемлемыми с точки зрения регулирующих органов являются подходы В, С по D. Potvine и др. (рис. 1).

Так, при подходе В необходимо оценить биоэквивалентность на 1 этапе, используя скорректированное значение ошибки I рода ($\alpha = 0,0294$), независимо от достигнутой мощности исследования. Если биоэквивалентность подтверждена, исследование останавливается после первого этапа. Если биоэквивалентность не подтверждена, необходимо оценить мощность исследования на основе данных о внутрииндивидуальной вариабельности оцененной на этапе 1 и уровне $\alpha = 0,0294$. Если мощность после 1-го этапа будет более 80 %, то исследование останавливается, биоэквивалентность не подтверждена. Если мощность окажется менее 80 %, то необходимо рассчитать размер выборки на основе данных о внутрииндивидуальной вариабельности, оцененной на этапе 1 и уровне $\alpha = 0,0294$, и перейти ко 2-му этапу исследования. Оценить результаты исследования биоэквивалентности на этапе 2 необходимо с использованием данных обоих этапов при уровне $\alpha = 0,0294$. Независимо от достигнутой мощности биоэквивалентность либо подтверждена, либо нет.

При подходе С необходимо оценить мощность исследования после 1-го этапа исследования, используя данные о полученной внутрииндивидуальной вариабельности при $\alpha = 0,05$. Если мощность больше или равна 80 %, оценить биоэквивалентность при $\alpha = 0,05$. Биоэквивалентность либо подтверждена, либо исследование провалено. Если мощность окажется меньше 80 %, необходимо оценить биоэквивалентность при $\alpha = 0,00294$. Если биоэквивалентность подтверждена, исследование останавливается после первого этапа исследования. В случае если биоэквивалентность не подтверждена, необходимо рассчитать размер выборки на основе данных о внутрииндивидуальной вариабельности, оцененной на этапе 1 и уровне $\alpha = 0,0294$, и перейти ко 2-му этапу исследования. Оценить результаты исследования биоэквивалентности на этапе 2 необходимо с использованием данных обоих этапов при уровне $\alpha = 0,0294$. Независимо от достигнутой мощности биоэквивалентность либо подтверждена, либо нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для большинства лекарственных средств, для которых в литературе описаны

результаты ранее проведенных исследований биоэквивалентности, можно рекомендовать стандартный двухпериодный, перекрестный дизайн исследований в двух группах и двух последовательностях (2×2). Статистический подход к оценке биоэквивалентности — АВЕ.

Данный статистический подход, с учетом регуляторных ограничений, предъявляет определенные критерии для расчета размера выборки при планировании исследования.

1. Допустимые границы доверительного интервала для рассматриваемого фармакокинетического параметра (Q_1, Q_2).

Границы допустимого диапазона для отношений этих параметров в большинстве случаев составляют 80,00–125,00 %.

2. Потребительский риск (α).

Риск потребителя должен быть не более 5 % ($\alpha = 0,05$).

3. **Мощность исследования (β).** Мощность обычно устанавливается на уровне 80 %, что означает, что риск разработчика (производителя) составляет 20 %. Устанавливать значение мощности выше 90 % при оценке выборки неэтично, поскольку в этом случае требуется значительно больший объем выборки.

4. **Предполагаемая точечная оценка (point estimation, PE).** Отношения значений рассматриваемого фармакокинетического параметра, или соответствующая величина отклонения тестируемого препарата от референтного (Δ). Как правило, если нет дополнительной информации, точечную оценку предполагают равной 95 или 90 % ($\Delta = 0,05$ или $\Delta = 0,1$).

5. **Внутрииндивидуальная вариабельность (CV_{intra}).** рассматриваемого фармакокинетического параметра. Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) фармакокинетических параметров оценивают по данным аналогичных исследований или по данным пилотного исследования. Коэффициент вариабельности рассчитывают из соответствующего значения остаточной вариабельности после проведения дисперсионного анализа. В научных публикациях часто не приводится значение CV_{intra} , однако указываются границы доверительных интервалов. Зная границы доверительных интервалов, дизайн исследования и число добровольцев в последовательностях, можно определить соответствующий коэффициент вариабельности [5].

В случае необходимости проведения исследования с параллельным дизайном (длительный период полувыведения, требования к безопасности участников исследования) вместо коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) следует использовать общий коэффициент вариабельности CV_{total} :

$$CV_{total} = 100(\exp((MSE_b + MSE_w)/2) - 1)^{1/2}, \quad (6)$$

где MSE_w — остаточная вариация, MSE_b — межиндивидуальная вариация (от параметра «Субъекты в последовательности»), полученные в результате выполнения дисперсионного анализа [5].

В случае высоковариабельных препаратов следует использовать репликативный (повторный)

дизайн исследования. Исследования с полным повторным дизайном могут быть с четырьмя («2×4×4» — TRTR, RTTR, RTTR и TRRT) или двумя последовательностями («2×2×4» — TRTR, RTTR); исследования с частично повторным дизайном могут быть с тремя («2×3×3» — TRR, RTR и RRT) или двумя («2×2×3» — TRT, RTR) последовательностями. Следует использовать статистические подходы ABEL или RSABE. Размер выборки определяется по тем же принципам, что и при подходе ABE, но с учетом повтора можно значительно сократить требуемый размер выборки [5].

В случае препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует использовать стандартный двухпериодный, перекрестный дизайн исследований в двух группах и двух последовательностях (2×2×2). Статистический подход к оценке биоэквивалентности — ABE, но границы признания биоэквивалентности сужены до 90,00–111,11 %. Расчет размера выборки следует проводить с учетом суженных границ. Также возможно использование полного репликативного (повторного) дизайна исследования в двух последовательностях («2×2×4» — TRTR, RTTR). Следует использовать статистический подход RSABE. Размер выборки определяется по тем же принципам, что и при подходе RSABE для высоковариабельных препаратов, но с учетом суженной базовой границы признания 90,00–111,00 %.

Для препаратов — аналогов эндогенных соединений перед статистическим анализом требуется коррекция фармакокинетических параметров на базовую эндогенную концентрацию соединения.

Для недостаточно изученных лекарственных средств при планировании исследования с двухэтапным дизайном следует предусмотреть коррекцию ошибки первого рода. Количество субъектов для второго этапа исследования не может быть заранее оценено до завершения первого этапа исследования и получения данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности.

*Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation, April 12, 2010, No. 61-FZ «On Circulation of Medicines»] (In Russ.)
2. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation, December 22, 2014, No. 429-FZ «On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines»] (In Russ.)
3. Федеральный закон Российской Федерации от 13 июля 2015 г. № 241-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation, July 13, 2015, No. 241-FZ «On Amendments to the Federal Law 'On Circulation of Medicines'» and the Federal Law «On Amendments to the Federal Law 'On Circulation of Medicines'»] (In Russ.)
4. Yu LX, Li BV, eds. FDA Bioequivalence Standards. New York: Springer; 2014
5. Хохлов АЛ, ред. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: монография. Москва–Ярославль–Прага: Фотолайф; 2017. [Khokhlov AL, ed. Theoretical and Practical Basis for Carrying out Studies of Reproduced Drugs: Monograph. Moscow–Yaroslavl–Prague: PhotoLife; 2017 (In Russ.)]
6. Guideline on Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
7. Смирнов АС, Шнайдер А, Фролов МЮ, Петров ВИ. Современные критерии исследований биоэквивалентности лекарственных средств: гармонизация национальных стандартов. Химико-фармацевтический журнал 2014;48(5):3–10. [Smirnov AS, Schneider A, Frolov MYu, Petrov VI. Modern Criteria of Bioequivalence of Pharmaceuticals: Harmonization of National Standards. Pharmaceutical Chemistry Journal 2014;48(5):3–10 (In Russ.)]
8. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013. [Guidance on Evaluation of Medicines. V. 1. Moscow: Grif i K; 2013 (In Russ.)]
9. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. [Rules for Bioequivalence Studies of Drugs of the Eurasian Economic Union (In Russ.)] Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B0%20%D0%91%D0%AD%D0%98%20%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B3%2020.02.2015%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf>
10. Jiang W, Makhlof F, Schuirmann DJ, Zhang X, Zheng N, Conner D, et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. AAPS J 2015;17(4):891–901.
11. Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. AAPS J 2012;14(4):915–24.
12. Howe WG. Approximate Confidence Limits on the Mean of X+Y Where X and Y are Two Tabled Independent Random Variables. Journal of the American Statistical Association 1974;69(347):789–94.
13. Potvin D, Diliberti CE, Hauck WW, Parr AF, Schuirmann DJ, and RA Smith. Sequential Design Approaches for Bioequivalence Studies with Crossover Designs. Pharmaceutical Statistics 2008;7(4):245–62.
14. Талибов ОБ. Использование адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности (обзор). Вестник Росздравнадзора 2015; (2): 31–4. [Talibov OB. Adaptive Design in Bioequivalence Studies (a Review). The Bulletin of Roszdravnadzor 2015;(2):31–4 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Ромодановский Дмитрий Павлович. Главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук

Соловьева Анна Петровна. Главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

Еременко Наталья Николаевна. Главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

Статья поступила 01.11.2017

Принята к печати 14.05.2018

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Dmitry P. Romodanovsky. Chief Expert of the Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

Dmitry V. Goryachev. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences

Anna P. Solovieva. Chief Expert of the Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products

Natalia N. Eremenko. Chief Expert of the Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

Article was received 1 November 2017

Accepted for publication 14 May 2018