

Оценка биоэквивалентности воспроизведенных препаратов иматиниба и такролимуса на основе косвенного сравнения результатов изучения их биоэквивалентности

Д. В. Горячев, Н. Е. Уварова*

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

Резюме. В научной литературе широко обсуждается концепция воспроизведенных препаратов, положительной стороной которой является высокая доступность препарата в практической медицине из-за возможности существенного снижения затрат разработчика. В большинстве случаев для воспроизведенных пероральных препаратов основным условием для признания эффективности и безопасности является приемлемый результат оценки фармакокинетической биоэквивалентности референтному препарату. При этом не проводится прямого сравнения воспроизведенных препаратов между собой, таким образом возникает вопрос об обоснованности заключения о взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов. **Цель работы:** оценка результатов косвенного сравнения воспроизведенных препаратов друг с другом по отношению AUC_{0-t} и C_{max} на основании исследований биоэквивалентности в сравнении с референтным препаратом. **Материалы и методы:** проводилось косвенное сравнение результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с одним активным компонентом. Материалом для проведения анализа стали отчеты по изучению биоэквивалентности препаратов иматиниба и такролимуса в рамках оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения за последние семь лет. **Результаты:** результаты косвенной оценки 90 % доверительных интервалов отношений средних геометрических препаратов иматиниба свидетельствуют о том, что в 46,7 % случаев интервалы выходят за общепринятые границы (80–125 %) как минимум по одному из оцениваемых показателей. У препаратов такролимуса ни в одном случае интервалы не выходили за общепринятые границы (80–125 %) для отношения AUC_{0-t} , для отношения C_{max} несоответствие обнаружено в 10 % случаев. Однако при оценке соответствия отношения AUC_{0-t} более узким границам 90–111 %, не соответствовали рекомендуемым нормам 90 % пар сравнений. **Выводы:** результат, свидетельствующий о биоэквивалентности двух воспроизведенных препаратов референтному в рамках допустимых границ, с научной точки зрения не может являться достаточным основанием для признания клинической эквивалентности этих воспроизведенных препаратов друг другу.

Ключевые слова: биоэквивалентность; воспроизведенные препараты; косвенное сравнение; иматиниб; такролимус

Для цитирования: Горячев ДВ, Уварова НЕ. Оценка биоэквивалентности воспроизведенных препаратов иматиниба и такролимуса на основе косвенного сравнения результатов изучения их биоэквивалентности. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):184–190. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-184-190>
*Контактное лицо: Уварова Наталья Евгеньевна; uvarova@expmed.ru

Evaluation of Bioequivalence of Generic Imatinib Products and Generic Tacrolimus Products Based on Indirect Comparison of the Results of Their Bioequivalence Studies

D. V. Goryachev, N. E. Uvarova*

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

Abstract. Generic drugs are widely discussed in the scientific literature. Their key advantage is high availability in the medical practice due to the possibility of a significant reduction in developer costs. In most cases the efficacy and safety of generic oral drugs are confirmed based on the acceptable results of pharmacokinetic evaluation of their bioequivalence with the reference drug. However, generic drugs are not directly compared with one another, and this calls into question the validity of the conclusion about the interchangeability of the generic drugs. **The aim of this study** was to evaluate the results of indirect comparison of generic drugs by the ratios of their AUC_{0-t} and C_{max} based on the information obtained in bioequivalence studies involving the reference drug. **Materials and methods:** the authors performed an indirect comparison of the results of bioequivalence studies of generic drugs containing one active pharmaceutical ingredient. The analysis was based on bioequivalence study reports over the last 7 years dealing with risk/benefit assessment of imatinib and tacrolimus products. **Results:** the results of indirect assessment of 90 % confidence intervals of the ratios of imatinib products' geometric means show that in 46.7 % of cases the intervals fall outside the generally accepted limits (80–125 %) for at least one of the estimated parameters. As for tacrolimus products, the intervals did not go beyond the generally accepted limits (80–125 %) for the AUC_{0-t} ratio, but a discrepancy was found in 10 % of cases for the C_{max} ratio. However, when narrower limits of 90–111 % were used to assess the AUC_{0-t} ratio, 90 % of the compared pairs did not meet the recommended standards. **Conclusions:** conclusions on the acceptable degree of bioequivalence of two generic drugs to the reference product cannot constitute a scientifically sufficient reason for regarding these generic drugs as clinically equivalent. **Key words:** bioequivalence; generic drugs; indirect comparison; imatinib; tacrolimus

For citation: Goryachev DV, Uvarova NE. Evaluation of bioequivalence of generic imatinib and tacrolimus products based on indirect comparison of the results of their bioequivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):184–190. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-184-190>

*Corresponding author: Natalia E. Uvarova; uvarova@expmed.ru

Концепция воспроизведенных препаратов широко обсуждается в научной литературе и во всем мире становится предметом активного внимания государственных структур, регулирующих обращение лекарственных средств. Положительные стороны создания воспроизведенного препарата, в идеале повторяющего все фармакологические свойства подробно изученного оригинального препарата, хорошо известны. Прежде всего это увеличение доступности препарата для пациента из-за существенного снижения затрат производителя при отсутствии необходимости подробного изучения свойств активного вещества, так как доклинические и клинические исследования уже выполнены разработчиком оригинального препарата.

В большинстве случаев для воспроизведенных пероральных препаратов основным условием для признания эффективности и безопасности является приемлемый результат оценки фармакокинетической биоэквивалентности референтному препарату. Вне зависимости от интерпретации термина «референтный препарат» очевидно, что сравнение воспроизведенных препаратов должно проводиться по возможности с одним и тем же препаратом с целью минимизировать отклонения препаратов друг от друга. Общепринятым принципом оценки соответствия воспроизведенного препарата оригинальному препарату является необходимость сравнения их фармакокинетических характеристик, ведь именно эквивалентная концентрация активного вещества в системном кровотоке определяет эквивалентный эффект. Концентрация активного вещества как наиболее чувствительный показатель является основным признаком возможности признания препаратов терапевтически эквивалентными.

Признание соответствия препарату сравнения для воспроизведенного препарата в пероральной лекарственной форме, активное вещество которой должно перейти в водный раствор в среде желудочно-кишечного тракта, основано на доказательстве соответствия стандартным границам 80–125 % для отношений площадей под кривой концентрация–время (AUC) и максимальных концентраций (C_{max}). Этот принцип разделяется большинством регуляторных органов во всем мире. Расширение границ признания эквивалентности возможно для высоковариабельных препаратов, а сужение до 90–111 % — для препаратов с узким терапевтическим диапазоном¹. Данное условие для признания эквивалентной терапевтической активности является основой для возможности признания препаратов взаимозаменяемыми².

Сравнение в исследованиях биоэквивалентности проводится со стандартным референтным (оригинальным) препаратом. Таким образом, прямого сравнения воспроизведенных препаратов друг с другом не проводится, и вопрос об обоснованности заключения о взаимозаменяемости двух воспроизведенных препаратов между собой возникает весьма закономерно. Очевидна возможность так называемого «дрифта» — ухода оцениваемых показателей фармакокинетики от границ признания биоэквивалентности при сравнении воспроизведенных препаратов друг с другом, в то время как они оба биоэквивалентны референтному (оригинальному) препарату [1].

Если речь идет о препаратах симптоматической терапии (анальгетики, антигипертензивные), то возможность изменения принимаемой дозы, мониторингирование результата терапии по четким признакам эффективности, короткий курс приема могут в определенной степени компенсировать «неполную фармакокинетическую эквивалентность» воспроизведенных препаратов по отношению друг к другу. Однако если это антибактериальные препараты, препараты, предназначенные для химиотерапии, иммуносупрессанты, применяемые после пересадки органов, препараты, влияющие на метаболизм при длительном применении, то вопрос об их сходстве, при переходе с одного воспроизведенного препарата на другой, становится серьезной проблемой, ведущей к изменению профиля эффективности и безопасности.

Цель работы — оценка результатов косвенного сравнения воспроизведенных препаратов между собой по отношениям AUC_{0-t} и C_{max} на основании исследований биоэквивалентности в сравнении с референтным (оригинальным) препаратом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для проведения анализа стали отчеты по изучению биоэквивалентности препаратов двух фармакологических групп, поступавшие в рамках оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения на протяжении последних семи лет.

Отчеты получали цифровую кодировку с целью сохранения конфиденциальности информации.

Отбор исследований проводился на основании соблюдения стандартных условий набора добровольцев, факта доказательства биоэквивалентности, оценки одних дозировок и применения стандартного способа расчета основного результата. Исследования, не соответствующие перечисленным условиям, были исключены из проводимого анализа.

¹ Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. London; 2010. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 7. World Health Organization. Geneva; 2006. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf

² Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

как не дающие возможность проводить косвенное сравнение препаратов.

Для анализа были выбраны:

1) 12 исследований биоэквивалентности иматиниба. Из них 2 исследования были исключены в связи с невозможностью сопоставления дизайна, условий набора пациентов. В 2 из 10 включенных в анализ исследований изучалась доза 400 мг, в остальных — 100 мг;

2) 5 исследований такролимуса: 4 исследования дозы 5 мг и 1 исследование дозы 2 мг.

Таким образом, анализ проводился для 10 воспроизведенных препаратов иматиниба в дозах 100 мг и 400 мг, сравнение проводилось с препаратом Гливек®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и 400 мг («Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария). Препараты такролимуса сравнивались с препаратом Програф®, капсулы, 1 мг и 5 мг (Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды).

Анализ результатов исследований. Проводилось косвенное сравнение воспроизведенных препаратов с одним активным компонентом. Возможность подобного сравнения основана на едином дизайне исследований, единой конечной точке и одном препарате сравнения (оригинальном) для всех исследований препаратов с одним активным компонентом.

Возможность косвенного сравнения является следствием применения в исследованиях стандартной методики расчета биоэквивалентности, основанной на расчете 90 % доверительных интервалов (ДИ).

Метод косвенного сравнения двух воспроизведенных препаратов позволяет, как и в прямом сравнении, получить величину стандартной ошибки отношения целевых фармакокинетических показателей. На основании ошибки строятся 90 % ДИ. Однако основным недостатком косвенного сравнения является высокий консерватизм: величина стандартной ошибки существенно увеличивается по сравнению с возможной стандартной ошибкой при прямом сравнении воспроизведенных препаратов друг с другом. При соответствии 90 % ДИ, полученных при расчете косвенным методом, границам 80–125 % можно говорить о высокой надежности заключения о биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. То есть высокая надежность метода неоспорима, однако нельзя отрицать и высокий консерватизм оценки. Используя аналогию с клиническими тестами, можно говорить о высокой специфичности, но лишь умеренной чувствительности в выявлении биоэквивалентных воспроизведенных препаратов [2].

Вместе с тем, описанный ниже метод, основанный на свойствах t-распределения, находит достаточно большое распространение при поиске возможностей косвенной оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. При этом в большинстве работ делается акцент на важность учета

данных по AUC , так как результаты оценки по C_{\max} имеют меньшее клиническое значение, и вопрос их соответствия фиксированным границам 80–125 % может оспариваться [2].

Описание расчетов заимствовано из работы Y. Yu с соавт. и представляет собой достаточно простой алгоритм [3].

Расчеты выполняли исходя из полной уверенности в проведении анализа в рассматриваемых исследованиях на основе стандартной модели (в том числе логарифмированные данные для проведения дисперсионного анализа).

Отношение (R) между вторым и первым воспроизведенными препаратами ($G2/G1$) для AUC_{0-t} и C_{\max} строили на основании уравнения (1), справедливого при использовании в реальных исследованиях одного и того же препарата сравнения. $R(BE1)$ и $R(BE2)$ — это отношения параметров воспроизведенного препарата к оригинальному препарату в исследованиях биоэквивалентности первого и второго воспроизведенных препаратов соответственно. Результат расчета по уравнению представлял собой точечное значение отношения воспроизведенных препаратов друг к другу:

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

90 % ДИ строились на основании уравнения (2), стандартную ошибку для которого (SE_d) вычисляли исходя из стандартного уравнения (3), описывающего стандартные свойства объединенной дисперсии:

$$\ln 90\% \text{ДИ} = \ln R \left(\frac{G2}{G1} \right) \pm t(df) \times SE_d, df = n1 + n2 - 2, \quad (2)$$

$$SE_d = \sqrt{SE1^2 + SE2^2}. \quad (3)$$

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

Учитывая, что отношение для воспроизведенных препаратов может быть как прямым, так и обратным ($G2/G1$ или $G1/G2$), для анализа отбирались соотношения, превышающие 1,00. То есть при определении возможного варианта отношения для пары воспроизведенных препаратов выбирался только вариант со значением, превышающим 1,00. Это было сделано с целью визуализации несоответствия границ признания (выход за границу) при использовании величины описательной статистики верхней границы 90 % ДИ отношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики включенных в анализ исследований представлены в таблице 1. Основные результаты, полученные в этих исследованиях, представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Основные характеристики анализируемых исследований

Table 1. The main characteristics of the studies under analysis

Активный компонент и доза Active pharmaceutical ingredient and dose	Количество исследований Number of studies	Количество добровольцев Number of subjects	Дизайн Study design
Иматиниб 400 мг Imatinib 400 mg	2	От 18 до 24 From 18 to 24	Перекрестное, две последовательности, два периода Two-sequence, two-period crossover study
Иматиниб 100 мг Imatinib 100 mg	8	От 18 до 30 From 18 to 30	Перекрестное, две последовательности, два периода Two-sequence, two-period crossover study
Такролимус 5 мг Tacrolimus 5 mg	4	От 24 до 42 From 24 to 42	Перекрестное, две последовательности, два периода Two-sequence, two-period crossover study
Такролимус 2 мг Tacrolimus 2 mg	1	32	Перекрестное, две последовательности, два периода Two-sequence, two-period crossover study

Таблица 2. Основные результаты анализируемых исследований иматиниба

Table 2. The main results of the Imatinib studies under analysis

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

Примечание. N — количество добровольцев, L — нижняя граница 90 % ДИ, U — верхняя граница 90 % ДИ.
Note. N — number of subjects, L — lower limit of the 90 % confidence interval, U — upper limit of the 90 % confidence interval.

Таблица 3. Основные результаты анализируемых исследований такролимуса

Table 3. The main results of the Tacrolimus studies under analysis

Номер исследования Study number	N	AUC _{0-t}			C _{max}		
		Отношение средних геометрических Geometric mean ratio	L	U	Отношение средних геометрических Geometric mean ratio	L	U
1	38	103,42	94,43	113,27	102,57	92,96	113,16
2	42	104,9	99,24	110,89	101,1	91,69	114,6
3	36	111,6	103,6	120,16	112,8	105,92	120,2
4	24	100	97	103	100	93	107
5	32	102,43	95,6	109,75	106,61	99,2	114,45

Примечание. N — количество добровольцев, L — нижняя граница 90 % ДИ, U — верхняя граница 90 % ДИ.
Note. N — number of subjects, L — lower limit of the 90 % confidence interval, U — upper limit of the 90 % confidence interval.

Для препаратов иматиниба оценено 45 сравнений для косвенной оценки биоэквивалентности, для препаратов такролимуса — 10 сравнений, что соответствует возможному числу перебора парных сравнений воспроизведенных препаратов друг с другом.

Иматиниб. Результаты косвенной оценки 90 % ДИ отношений средних геометрических 45 сравнений препаратов иматиниба свидетельствуют о том, что в 46,7 % случаев границы интервалов выходят за общепринятые нормы (80–125 %) как минимум по одному из оцениваемых показателей: отношение

C_{\max} или отношение AUC_{0-t} . Только по отношению AUC_{0-t} несоответствие обнаружено в 35,6 % случаев, только по отношению C_{\max} — в 31,1 % случаев. Оба показателя не соответствовали границам в 9 из 45 сравнений (20,0 %). Данные косвенного сравнения, в том числе усредненные значения, представлены в таблице 4.

Такролимус. Результаты косвенной оценки 90 % ДИ отношений средних геометрических 10 сравнений препаратов такролимуса представлены в таблице 5. Полученные данные свидетельствуют о том,

Таблица 4. Результаты косвенного сравнения воспроизведенных препаратов иматиниба

Table 4. The results of indirect comparison of generic Imatinib drugs

Показатель Parameters	Число пар сравнения Number of compared pairs	Среднее значение Mean	–90 % ДИ –90 % confidence interval	+90 % ДИ +90 % confidence interval	Медиана Median	Мин. Min	Макс. Max	Нижний квартиль Lower quartile	Верхний квартиль Upper quartile
AUC_{0-t} G1/G2	45	1,051	1,035	1,066	1,026	1,001	1,212	1,011	1,074
AUC_{0-t} 90%L(G1/G2)	45	0,906	0,883	0,929	0,896	0,787	1,094	0,856	0,951
AUC_{0-t} 90%U(G1/G2)	45	1,223	1,198	1,247	1,228	1,041	1,402	1,169	1,264
C_{\max} G1/G2	45	1,054	1,043	1,065	1,047	1,002	1,138	1,024	1,083
C_{\max} 90%L(G1/G2)	45	0,917	0,904	0,931	0,913	0,832	0,995	0,883	0,945
C_{\max} 90%U(G1/G2)	45	1,214	1,188	1,239	1,217	1,043	1,421	1,149	1,254

Примечание. AUC_{0-t} 90%U(G1/G2) и AUC_{0-t} 90%L(G1/G2) — верхняя и нижняя граница 90 % ДИ для отношения средних геометрических AUC_{0-t} ; C_{\max} 90%U(G1/G2) и C_{\max} 90%L(G1/G2) — верхняя и нижняя граница 90 % ДИ для отношения средних геометрических C_{\max} .
Note. AUC_{0-t} 90%U(G1/G2) and AUC_{0-t} 90%L(G1/G2) — upper and lower limits of the 90 % confidence interval for the AUC_{0-t} geometric mean ratio; C_{\max} 90%U(G1/G2) and C_{\max} 90%L(G1/G2) — upper and lower limits of the 90 % confidence interval for the C_{\max} geometric mean ratio.

Таблица 5. Результаты косвенного сравнения воспроизведенных препаратов такролимуса

Table 5. The results of indirect comparison of generic Tacrolimus drugs

Показатель Parameters	Число пар сравнения Number of compared pairs	Среднее Mean	–90 % ДИ –90 % confidence interval	+90 % ДИ +90 % confidence interval	Медиана Median	Мин. Min	Макс. Max	Нижний квартиль Lower quartile	Верхний квартиль Upper quartile
AUC_{0-t} G1/G2	10	1,050	1,025	1,076	1,042	1,010	1,116	1,024	1,079
AUC_{0-t} 90%L(G1/G2)	10	0,958	0,931	0,985	0,956	0,902	1,031	0,939	0,986
AUC_{0-t} 90%U(G1/G2)	10	1,152	1,122	1,182	1,133	1,103	1,212	1,118	1,204
C_{\max} G1/G2	10	1,061	1,032	1,091	1,056	1,011	1,128	1,026	1,100
C_{\max} 90%L(G1/G2)	10	0,944	0,910	0,978	0,944	0,876	1,028	0,911	0,980
C_{\max} 90%U(G1/G2)	10	1,193	1,165	1,222	1,176	1,152	1,267	1,162	1,234

Примечание. AUC_{0-t} 90%U(G1/G2) и AUC_{0-t} 90%L(G1/G2) — верхняя и нижняя граница 90 % ДИ для отношения средних геометрических AUC_{0-t} ; C_{\max} 90%U(G1/G2) и C_{\max} 90%L(G1/G2) — верхняя и нижняя граница 90 % ДИ для отношения средних геометрических C_{\max} .
Note. AUC_{0-t} 90%U(G1/G2) and AUC_{0-t} 90%L(G1/G2) — upper and lower limits of the 90 % confidence interval for the AUC_{0-t} geometric mean ratio; C_{\max} 90%U(G1/G2) and C_{\max} 90%L(G1/G2) — upper and lower limits of the 90 % confidence interval for the C_{\max} geometric mean ratio.

что ни в одном из 10 случаев интервалы не выходили за общепринятые границы (80–125 %) для отношения AUC_{0-t} . Для отношения C_{max} несоответствие обнаружено в 1 случае (10 %).

При оценке соответствия показателя отношения AUC_{0-t} более узким границам 90–111 %, рекомендуемым для отношения³ AUC_{0-t} , данному требованию не соответствовали 90 % значений. При этом изначально не соответствовали современным нормам признания биоэквивалентности лишь 2 исследования (исследования 1 и 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из современных представлений о научно и регуляторно обоснованных границах признания биоэквивалентности, она может быть признана в 53 % случаев для препаратов иматиниба и в 10 % случаев для препаратов такролимуса. С другой стороны, нельзя говорить о том, что в остальных случаях нами доказана небиоэквивалентность воспроизведенных препаратов друг другу. Поскольку, как уже было отмечено, примененный метод косвенной оценки обладает существенным консерватизмом: высокой чувствительностью, но малой специфичностью. Согласно данным А.М. Glenny с соавт. [4], результат косвенной оценки приводит к увеличению значения ошибки в 1,4 раза.

В таком случае ориентиром может служить частота выхода значений верхней границы за предел 133 %, что наблюдалось в нашем случае для препаратов иматиниба приблизительно в 10 % случаев как для AUC_{0-t} , так и для C_{max} . Для препаратов такролимуса выход за границу 125 % (при необходимой границе 111 %) для AUC_{0-t} не наблюдался, как и не отмечен выход верхней границы C_{max} за пределы 133 %. То есть при проведении реальных исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов не исключается результат, подтверждающий их биоэквивалентность друг другу.

В работе голландских исследователей частота доказательства биоэквивалентности для различных групп воспроизведенных препаратов достигала существенно более высоких значений: 90 и 87 % для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно [3].

Причины подобного различия частоты доказательства биоэквивалентности между голландским исследованием [3] и полученными нами результатами могут быть связаны как с возможным фактом присутствия на рынке Российской Федерации воспроизведенных препаратов, которые не могут быть признаны биоэквивалентными между собой, так и с особенностями используемой методологии. Исследования биоэквивалентности в странах Европейского союза обычно более многочисленны

и проводятся с определенным запасом статистической мощности (не 80, а 90 %), что при косвенном сравнении дает основу для получения более узких ДИ отношений AUC_{0-t} и C_{max} . В исследованиях, проводимых для регистрации воспроизведенных препаратов в России, обычно постулируется мнение о минимальной достаточности (80 % мощности), что приводит к появлению существенного расширения доверительных интервалов и резкому снижению возможности доказательства биоэквивалентности воспроизведенных препаратов друг другу при проведении косвенного сравнения. В то же время следует отметить, что однозначных признаков небиоэквивалентности нами обнаружено не было: ни в одном из случаев нами не выявлено превышение границы 125 % для точечного значения отношения AUC_{0-t} или C_{max} как для иматиниба, так и для такролимуса, и лишь в 1 случае для препарата такролимуса превышение 111 % было обнаружено для величины AUC_{0-t} .

Таким образом, взаимозаменяемость или сопоставимая клиническая активность воспроизведенных препаратов не могут быть констатированы как очевидный факт при признании препаратов эквивалентными оригинальному препарату. Результат, свидетельствующий о биоэквивалентности двух воспроизведенных препаратов оригинальному в рамках допустимых границ, с научной точки зрения не может являться достаточным основанием для признания клинической эквивалентности этих воспроизведенных препаратов друг другу.

Отсутствие понимания этого научного факта и понимания сущности исследований фармакокинетической эквивалентности государственными структурами, регулирующими обращение лекарственных средств, делает весьма вероятным появление логических ошибок, связанных с тем, что биоэквивалентность воспроизведенных препаратов не является совокупностью простых силлогизмов, делающих последующий вывод очевидным. Это приводит к неоднозначным и, возможно, ошибочным результатам интерпретации заключений о биоэквивалентности воспроизведенных препаратов и возможности признания их клинической эквивалентности друг другу.

Полученный результат свидетельствует о том, что традиция принятия формализованных решений, без учета научной оценки полученных результатов, не может быть применима к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств. Отсутствие весомого рычага влияния у научно-экспертного сообщества на чрезмерно формализованные решения, вырабатываемые административно без учета научной составляющей, создает повышенные риски

³ Questions and Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP) (EMA/618604/2008 Rev. 13). European Medicines Agency; 2015. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party_en.pdf

при последующей реализации управленческих решений, от которых зависят здоровье пациента и результат работы врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о возможности признания биоэквивалентности и, соответственно, соблюдении основного условия для признания взаимозаменяемости практически в половине случаев сравниваемых пар воспроизведенных препаратов. Неопределенность для остальных случаев может быть связана с высокой степенью консерватизма метода косвенного сравнения, но не исключается и возможность истинной небиоэквивалентности в определенной части случаев, что в большей мере касается препаратов такролимуса при сужении

границ признания биоэквивалентности по показателю AUC_{0-1} до значения 90–111 %, рекомендованного европейскими регуляторными органами.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anderson S, Hauck WW. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(9):369–74. PMID: 8880284
2. Yu Y, Teerenstra S, Vanmolkot F, Neef C, Burger D, Maliepaard M. Interchangeability of gabapentin generic formulations in the Netherlands: a comparative bioavailability study. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(4):519–24. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.108>
3. Yu Y, Teerenstra S, Neef C, Burger D, Maliepaard M. Investigation into the interchangeability of generic formulations using immunosuppressants and a broad selection of medicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8):979–90. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1878-z>
4. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005;9(26):1–134. PMID: 16014203

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>
Уварова Наталья Евгеньевна. Natalia E. Uvarova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>

Статья поступила 29.01.2019
После доработки 16.05.2019
Принята к печати 16.08.2019

Article was received 29 January 2019
Revised 16 May 2019
Accepted for publication 16 August 2019