

Терапевтическая эквивалентность в регистрационных клинических исследованиях

Д.м.н. Горячев Д.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «терапевтическая эквивалентность»

Достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям. ФЗ-61 (Глава 1. п. 12.1).

2 следствия:

- ШИРОКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМИНА
- КРИТЕРИЙ ПРИЗНАНИЯ ПРЕПАРАТА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫМ:
«воспроизведенный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями»
ФЗ-61 (Глава 1. П. 12.1).

В ФЗ -61 (Глава 1. П. 46) дано определение «соответствующего исследования» терапевтической ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

«Исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов - вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении».

Итог определений

Проводится для **ОПРЕДЕЛЕННЫХ** лекарственных форм для:

- «выявление одинаковых свойств лекарственных препаратов»,
- «одинаковых показателей безопасности и эффективности»,
- «одинаковых клинических эффектов».

Указано ДЛЯ ЧЕГО проводится исследование терапевтической эквивалентности, но не определено КАК оно проводится

- Нет указания на единственно возможный дизайн. Не декларируется обязательное прямое сравнение с референтным препаратом в рамках одного исследования! **Дается возможность научного обоснования дизайна исследования!**

Т.е. законе дано широкое
толкование термина, не требующее
соответствия биостатистическому
определению термина
эквивалентности

БИОСТАТИСТИКА И ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

В федеральном законе США о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах с 1962 года (!!!) введена поправка Kefauver–Harris, делающая необходимость статистического обоснования характеристик протокола КИ и оценки результатов с использованием методов биостатистики обязательной

(“Full Employment Act” of biostatisticians in the pharmaceutical industry)

«Одинаковость»

С точки зрения биостатистики для констатации «одинаковости» необходимо введение представления о допустимых величинах отклонений различия между препаратами. В рамках клинического исследования доказательство «одинаковости» по определенному признаку без введения допустимого предела отклонений невозможно. Этот предел отклонений является принципиальной величиной, зависящей от клинических и статистических аспектов.

ПРИМЕР научная статья: Исследование ХХХ: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов.

[Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012, 8, 2 179-184].

- **Цель.** ...Сравнить два варианта терапии, основанной на применении только оригинальных препаратов (ОП) или дженериков (ДЖ) у пациентов с ...ИБС.

Материал и методы. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование в двух параллельных группах. 120 больных ИБС...

- **Результаты.** ...В результате приема ОП целевое АД достигнуто у 54%, а приема ДЖ - у 44% больных, $p=0,08$.
- **Заключение.** дженерики ... продемонстрировали свою клиническую эквивалентность оригинальным препаратам.

Создать «универсальные» границы сопоставимости?

ВОЗМОЖНО

СУЩЕСТВУЮЩИЙ ПРИМЕР – ИССЛЕДОВАНИЯ
БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Для исследований биоэквивалентности, для AUC и C_{макс} границы установлены едино и соответствуют 80-125% для отношения средних значений тестового к референтному препарату.

Там где возможно проводится
изучение фармакокинетической
эквивалентности
(биоэквивалентности)

- Универсальность границ БЭ продиктована в большей мере не научной составляющей, т.к. нет единой зависимости экспозиции активного компонента и его эффекта для всего разнообразия лекарственных средств. ЭТО УДОБНО для регуляторов и разработчиков!

Универсальные границы признания биоэквивалентности

По словам Chow: «Существующие границы признания биоэквивалентности для небольших синтетических соединений: 80-125% весьма критикуемы и в большей мере обусловлены регуляторными и политическими аспектами, нежели научной составляющей» (*Chow S.C. et al 2011*).

For example, existing bioequivalence margin of small molecules is 80-125%. But we also know that 'the assessment of average bioequivalence for generic approval has been criticized that it is based on legal/political deliberations rather than scientific considerations

Если фармакокинетическая ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ НЕВОЗМОЖНА?

Contains Nonbinding Recommendations

Draft Guidance on Pentosan Polysulfate Sodium

This draft guidance, once finalized, will represent the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the Office of Generic Drugs.

Active ingredient: Pentosan Polysulfate Sodium

Form/Route: Capsule/Oral

Recommended studies: 1 study

1. Type of study: Bioequivalence (BE) Study with Clinical Endpoint
Design: Randomized, double blind, parallel, placebo-controlled in vivo
Strength: 100 mg
Subjects: Male and female patients with bladder pain associated with interstitial cystitis.
Additional comments: See specific recommendations below.
-

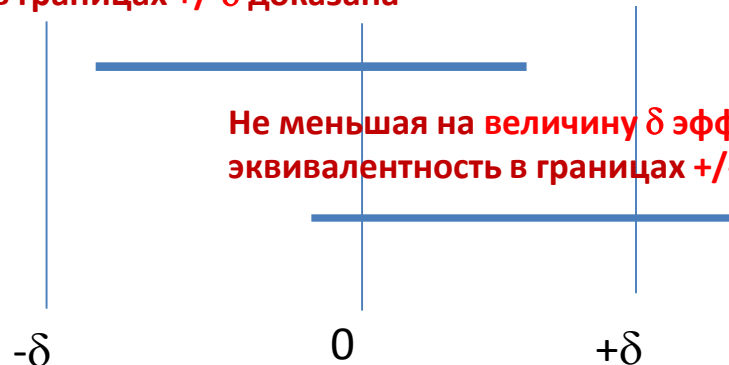
Два основных вопроса, которые
должны быть решены при
планировании КИ для
подтверждения «терапевтической
эквивалентности»:

- Обосновано ли, во всех случаях проводить исследование, по дизайну соответствующее исследованию эквивалентности в прямом сравнении с референтным препаратом?
- Насколько обоснованы границы эквивалентности?

Границы эквивалентности и не меньшей эффективности

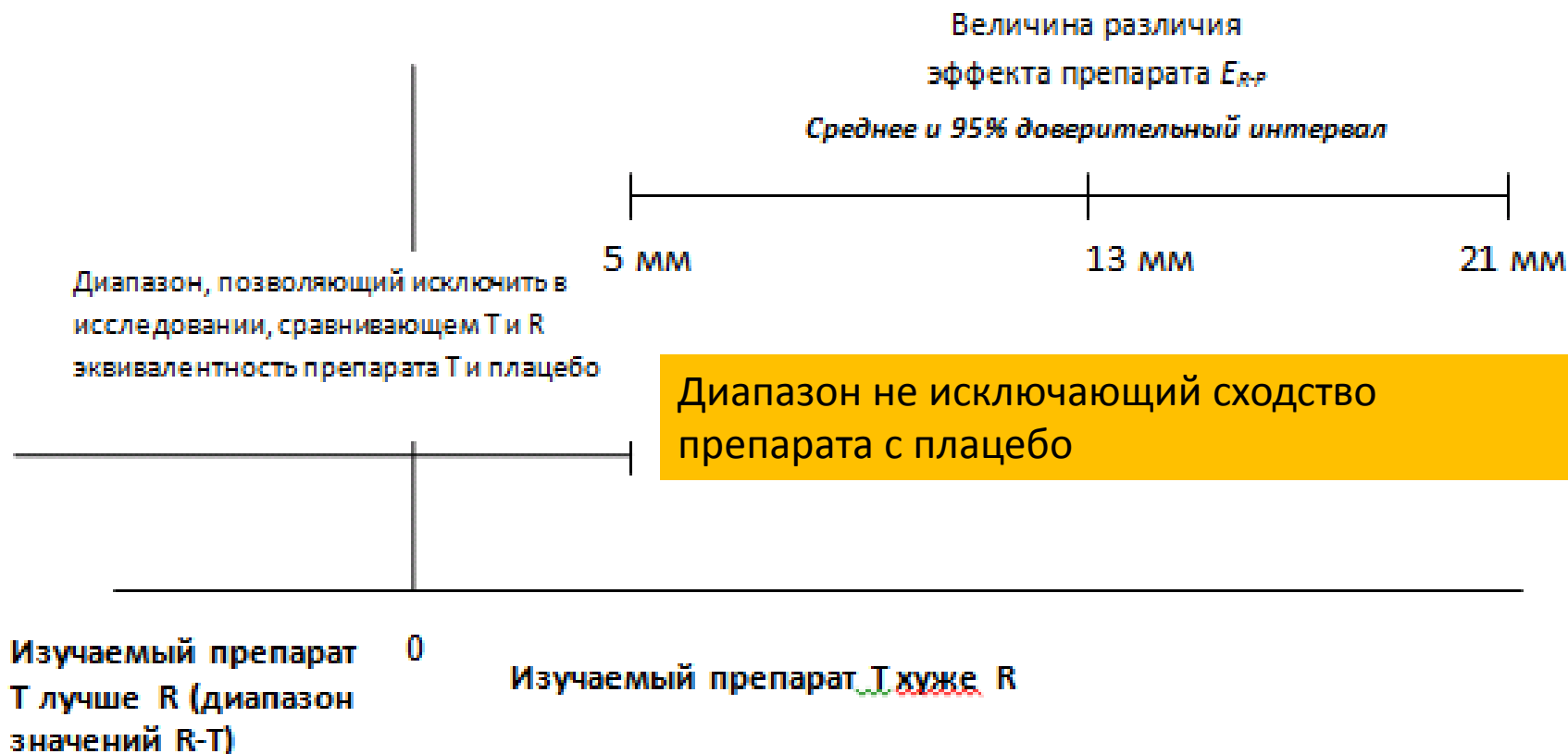
Цель ИНМЭ – продемонстрировать то, что изучаемый продукт не хуже сравнения на заранее определенную величину. Исследование эквивалентности демонстрирует как НМЭ, так и то, что эффект не превышает эффект препарата сравнения на допустимую величину.

Не меньшая на величину δ эффективность доказана, эквивалентность в границах $\pm\delta$ доказана



Не меньшая на величину δ эффективность доказана, эквивалентность в границах $\pm\delta$ НЕ доказана

График оценки границы не меньшей эффективности



Одинаковая эффективность

«Если препараты действительно являются одинаково эффективными, то невозможно осуществить исследование эквивалентности или не меньшей эффективности, чтобы **исключить малую степень различия в эффективности**, поскольку это потребовало бы бесконечно больших выборок» (EMA, 2005).

Но множество препаратов имеет лишь очень малое превосходство над плацебо!

Регулятору важен факт наличия у такого препарата клинического эффекта как такового в связи с его крайне малой величиной у препарата сравнения

- Можно ли увеличить величину границы признания не меньшей эффективности (эквивалентности)? Нет, т.к. это приведет к невозможности утверждения того, что препарат Т обладает эффектом отличным от плацебо.
- Т.е. в данном случае наиболее важной клинической характеристикой препарата Т является не степень сходства величины клинического эффекта с препаратом R, а факт превосходства эффекта препарата над плацебо.

**Случай необходимости доказательства
не меньшей
эффективности/эквивалентности на
малую величину (ноотропные
препараты, хондропротекторы, и т.д)**

Вопрос доказательства терапевтической эквивалентности в рамках исследований превосходства выглядит на первый взгляд абсурдным, ведь доказывая превосходство над определенной терапией или плацебо референтный препарат напрямую не оценивается.

При ожидании наличия лишь малого превосходства над плацебо воспроизведенного препарата наиболее важной клинической характеристикой препарата Т является не степень сходства величины клинического эффекта с препаратом R, а сам факт превосходства эффекта воспроизведенного препарата над плацебо.

Итог

Для подтверждения терапевтической эквивалентности в некоторых случаях, когда терапевтическое влияние на основную переменную эффекта препарата сравнения невелико, исследование которое может быть признано обоснованным для подтверждения терапевтической эквивалентности (по ФЗ-61 «соответствующее исследование») может считаться исследованием превосходства.