

## 7. Оценка на биоеквивалентността на генеричните лекарства с такролимус

Във връзка с указанията за биоеквивалентност, изготвени от подгрупата за фармакокинетика на Работната група по ефикасност (EWP-РК), е повдигнат въпросът за оценката на биоеквивалентността на генеричните продукти на такролимус. Има различни мнения по отношение на това дали трябва да се прилага нормалният (80-125%) или строгият (90-111%) диапазон на приемливост за 90% доверителни интервали (CI) за AUC и C<sub>max</sub>.

**Решението за критериите за биоеквивалентност изисква клинична преценка дали такролимус се счита за лекарство с тесен терапевтичен индекс. Затова отговорът на този въпрос е изготвен от Работната група по ефикасност (EWP), като се взема предвид принципната позиция на EWP-РК за критериите за биоеквивалентност на лекарствата с тесен терапевтичен индекс.**

Позицията на EWP е следната:

Решението дали дадено активно вещество може да се счита за лекарство с тесен терапевтичен индекс и дали трябва да се прилага стесняване на границите на приемливост за биоеквивалентността трябва да се основава на клинични съображения за отношенията доза-отговор или концентрация-отговор и по отношение на ефикасността, и по отношение на безопасността.

Идентифицирани са следните ключови въпроси за такролимус:

- Такролимус е лекарство, при което е необходимо индивидуално титриране на дозата, за да се постигне задоволителен баланс между максимално увеличаване на ефикасността и свеждането до минимум на сериозната свързана с дозата токсичност. Рутинно се използва проследяване на плазменото ниво за улесняване на титрирането на дозата.
- Препоръчителните схеми за терапевтичен лекарствен мониторинг често определят желани нива, близки до горната или долната граница на терапевтичния прозорец (5 ng/ml или 20 ng/ml), например използването на „минимизиращи протоколи“, при които се използват ниски нива по време на поддържащата фаза. Добре установено от клиничния опит с лекарства е, че дори малки промени на дозата може да доведат до излизане извън горната или долната граница на терапевтичния прозорец
- В случай на бъбречна и сърдечна трансплантация разликата между горната и долната граница на предлагания терапевтичен диапазон е само двукратна (нива в цяла кръв от 10 до 20 ng/mL). Това е сравнимо с терапевтичния диапазон за „класически“ лекарствата с тесен терапевтичен индекс като дигоксин.
- Последствията от предозиране и прилагане на по-ниска доза (включително заболяемост / смъртност, свързана с отхвърлянето на присадения орган) са от голямо клинично значение и може значително да повлияят на клиничния резултат. Поради посочените по-горе причини EWP счита, че такролимус е лекарство с тесен терапевтичен индекс.

В редица страни от ЕС предписването на генерични продукти е норма и аптеките могат да отпускат или оригиналния продукт, или генеричен продукт. Когато има на разположение множество генерични лекарства пациентите могат да преминат от един генеричен продукт към друг при подновяването на своята рецепта. При промени на формата в такъв случай обикновено не се прави повторно титриране. Обичайната честота на измерванията на нивото на лекарството в

цяла кръв в клиничната практика (обикновено веднъж на месец по време на поддържащата фаза) не е достатъчна, за да се гарантира избягване на прилагане на доза по-голяма или по-малка от необходимото в резултат на това, че пациентът преминава към различна формула в случай на генерично заместване на такролимус. Следователно, за да се гарантира безопасността и ефикасността на генеричните продукти на такролимус е необходимо да се прилагат по-строгите критерии за приемливост за биоеквивалентност, а не конвенционалните 80-125%.

Дискусия на EWP обхваща и въпроса дали стесняването на критериите за приемливост за биоеквивалентност до [90-111%] може да бъде ограничено до AUC и дали може да не е необходимо за  $C_{max}$ . За такролимус това се подкрепя от следните ФК и ФК/ФД характеристики. Общата лекарствена експозиция (AUC) се счита за ключов параметър от значение за титриране на дозата на такролимус; за разлика от това пиковите нива в цяла кръв изглежда не са от решаващо значение за безопасността или ефикасността. Тъй като такролимус има дълъг полуживот на елиминиране, нивата на  $C_{min}$  може да се използват като заместител на AUC в клиничната практика. Поради дългия терминален полуживот, такролимус се натрупва при многократно приложение. Поради това натрупване може да се очаква, че възможната разлика в  $C_{max}$  между различните формули след еднократно приложение ще е по-малка в равновесно състояние, ако AUC е еднаква за двете формули. Следователно при проучвания за биоеквивалентност за такролимус при еднократно приложение може да се използват нормалните критерии за приемливост за  $C_{max}$  [80-125%].

Заклучение: EWP препоръчва критериите за приемливост за биоеквивалентност за такролимус да са [90-111%] за AUC и [80-125%] за  $C_{max}$ .

## **8. Изисквания за доказване на биоеквивалентност за генерици на циклоспорин**

Референтния продукт Neoral меки желатинови капсули се отнася до конкретна формула на циклоспорин, която преминава през процес на микроемулсификация при приема (в присъствието на вода). За Neoral КХП показва 26% намаление на  $C_{max}$  и 15% намаление на AUC в случай, че продуктът се приема с храна с високо съдържание на мазнини.

Както е посочено в насоките за биоеквивалентност (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Ред. 1.), за продукти със специфични характеристики на формулите, като Neoral, са необходими проучвания за биоеквивалентност, проведени и на гладно, и след хранене, освен ако продуктът не трябва да се приема само на гладно, или само след хранене. Neoral може да се приема със или без храна, и в клиничната практика често се препоръчва циклоспорин да се приема по стандартизиран начин по отношение на храната. Следователно, генеричният на циклоспорин продукт трябва да бъде биоеквивалентен с оригиналния продукт, както на гладно, така и след хранене.

Тъй като EWP определят циклоспорин като лекарство с тесен терапевтичен индекс, за което и AUC, и  $C_{max}$  са важни за безопасността и ефикасността, трябва да се прилага стеснен (90,00-111,11%) обхват на приемливост и за AUC, и за  $C_{max}$ , на гладно и след хранене в съответствие с указанията за биоеквивалентност (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Ред. 1.).

Въпреки че генеричен продукт с намалено влияние на храненето може да се счита за подобрене, това не се счита за приемливо за „заявление за генеричен продукт”, но може да се счита за приемливо за заявление за „хибрид”, член 10 (3) с допълнителни данни в подкрепа на заявлението по това правно основание.

## **9. Изисквания за доказване на биоеквивалентност за генерици на микофенолат мофетил**

Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури в хуманната медицина (CMDh) поиска от Работната група по фармакокинетика позиция относно тълкуването на ревизираните Указания за изследвания за биоеквивалентност по отношение на данните за биоеквивалентност за неактивните про-лекарства във връзка с изходното лекарствено вещество и метаболита в контекста на доказване на биоеквивалентност за микофенолат мофетил.

Въпросите се отнасят за обстоятелствата, при които е приемливо решението за биоеквивалентност да се основава единствено на данните за метаболита, ако може да се измерят плазмените нива на про-лекарството. Ревизираните указания гласят: „*Също така за неактивните про-лекарства се препоръчва доказване на биоеквивалентност за изходното съединение*”.

1) Ако точното значение на думата „*се препоръчва*” в контекста на микофенолат мофетил (MMF) зависи от

- приложимостта на техническите ограничения за откриване, при които концентрациите на неактивното пролекарството са приблизително 12 000 - до 6000 пъти по-ниски за AUC и C<sub>max</sub>, съответно, отколкото за активния метаболит микофенолова киселина.
- или трябва ли да бъдат взети предвид конкретни ФК-параметри, ниска експозиция на изходното вещество в резултат на малко T<sub>max</sub>, което го прави неподходящ за измерване на изходното лекарство.

*Позиция на Работната група по фармакокинетика:*

Указанията за биоеквивалентност гласят: „*за неактивните про-лекарства се препоръчва доказване на биоеквивалентност за изходното съединение*”. В указанията допълнително се пояснява: „*Обаче, някои про-лекарства могат да имат ниски плазмените концентрации и бързо да се елиминират, което води до трудности при доказване на биоеквивалентност за основното съединение. В този случай е приемливо да се докаже биоеквивалентност за главния активен метаболит без измерване на изходното съединение.*” Следователно, въпреки че указанията препоръчват използването на изходното съединение и за неактивното про-лекарство, са възможни изключения. Приемливостта на използването на главния активен метаболит вместо изходното съединение се определя както на база възможността за измерване на изходното съединение, така и на базата на фармакокинетичните характеристики на изходното съединение и активния метаболит. За про-лекарства с много голяма разлика в експозицията между изходното съединение и активния метаболит и в случай, когато про-лекарството се

елиминира бързо, се очаква, че може да има трудности при доказване на биоеквивалентност за изходното съединение и може да бъде приемливо доказване на биоеквивалентност само на базата на активния метаболит.

За микофенолат мофетил (МРМ) конкретно изходното съединение преминава екстензивен пресистемен метаболизъм до активния метаболит МРА. Освен това полу-животът на МРМ е много кратък (от 0,60 до 1,20 ч, както се съобщава), което води до приблизително 12000 - и 6000 пъти по-ниски AUC и C<sub>max</sub> съответно за изходното съединение в сравнение с метаболита. МРМ има t<sub>max</sub> 0,5 часа и t<sub>1/2</sub> по-малко от 1 час, което ограничава характеризирането на ранните плазмените концентрации. Като следствие от това надеждната оценка на C<sub>max</sub> е трудна. „В този случай е приемливо да се докаже биоеквивалентност за главния активен метаболит без измерване на изходното съединение”, както е посочено в указанията за биоеквивалентност.

2) Приемливо ли е да не спази тази препоръка и да използват единствено данните от метаболита, за да докаже биоеквивалентността между двата продукта на едно и също изходно вещество микофенолат мофетил, дори когато съществуващите в момента аналитични тестове дават възможност за измерване на изходното вещество с приемлива чувствителност?

*Позиция на Работната група по фармакокинетика:*

Препоръката дава възможност за изключително решение за всеки отделен случай. В този случай е ясно, че изходното съединение е неактивно и напълно се превръща в активен метаболит даващ 12000 пъти разлика в AUC. Поради това доказването на биоеквивалентност между двата продукта на едно и също пролекарство може да се основава само на данни за метаболита. Аргументът, че текущите аналитични тестове позволяват измерване на изходното вещество с приемлива чувствителност не могат лесно да вземат предвид малкото T<sub>max</sub> и t<sub>1/2</sub> на изходното вещество, което ограничава надеждната оценка на C<sub>max</sub> на изходното вещество.