|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **План клинической разработки**  **(Сlinical development plan)**   |  |  | | --- | --- | | Внутреннее название продукта: | **MKF-TL** | | МНН: | **Микофеноловая кислота** | | Торговое название: | МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ | | Лекарственная форма: | Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой | | Дозировка: | 180 мг и 360 мг | | Тип продукта: | Воспроизведенный препарат (дженерик) (по отношению к оригинальному препарату Майфортик®) | | Версия плана и дата утверждения: | 1.1 от 04-июл-2024 г. | | Заменяет предыдущую версию: | 1.0 от 09-сен-2016 г. | | Спонсор: | ООО «Технология лекарств»  Юридический и фактический адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2a, стр.31, пом. 21.  Тел.: +7 (495) 225-62-00, факс: +7 (495) 225-62-65.  Эл. почта: info@drugsformulation.ru | |

# **ПОДПИСНАЯ СТРАНИЦА**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Разработано** | **Роль в проекте** | **Подпись** | **Дата** |
| **Белолипецкая Е.С.** | Медицинский писатель |  | 04-июл-2024 г. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Согласовано** | **Роль в проекте** | **Подпись** | **Дата** |
|  | Куратор проекта от МД |  | 04-июл-2024 г. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Согласовано** | **Роль в проекте** | **Подпись** | **Дата** |
| **Федоркин О.Н.**  Руководитель регуляторного направления в КИ ДДКР МД | Специалист по регуляторным вопросам |  | 04-июл-2024 г. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Утверждено** | **Роль в проекте** | **Подпись** | **Дата** |
| **Филон О.В**  Директор ДДКР МД | Научный лидер |  | 04-июл-2024 г. |

# **СОДЕРЖАНИЕ**

[ПОДПИСНАЯ СТРАНИЦА 2](#_Toc171009358)

[СОДЕРЖАНИЕ 3](#_Toc171009359)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4](#_Toc171009360)

[ИСТОРИЯ ИЗМЕНЕНИЙ 5](#_Toc171009361)

[1. ВВЕДЕНИЕ 6](#_Toc171009362)

[2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ СТАНДАРТЫ 8](#_Toc171009363)

[3. ОПИСАНИЕ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО ПРЕПАРАТА 9](#_Toc171009364)

[4. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ 9](#_Toc171009365)

[5. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ 10](#_Toc171009366)

[6. РЕЗЮМЕ ПО ПРОВЕДЕННЫМ ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ 11](#_Toc171009367)

[7. РЕЗЮМЕ ПО ПРОВЕДЕННЫМ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ *IN VITRO* 11](#_Toc171009368)

[7.1. Биофармацевтические исследования, проведенные для дозировки 360 мг 11](#_Toc171009369)

[7.2. Биофармацевтические исследования, проведенные для дозировки 180 мг 15](#_Toc171009370)

[8. РЕЗЮМЕ ПО ПРОВЕДЕННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ 18](#_Toc171009371)

[9. СТРАТЕГИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ 24](#_Toc171009372)

[9.1 Обоснование проведения клинических исследований биоэквивалентности микофеноловой кислоты в популяции здоровых добровольцев 26](#_Toc171009373)

[9.2. Обоснование применимости критериев биовейвера для дозировки 180 мг 29](#_Toc171009374)

[9.3. Обоснование отсутствия необходимости в проведении исследования при однократном дозировании для дозировки 180 мг 33](#_Toc171009375)

[9.4. Обоснование отсутствия необходимости в проведении исследования с многократным дозированием 35](#_Toc171009376)

[9.5. Описание дизайна планируемого клинического исследования биоэквивалентности для дозировки 360 после еды и его обоснование 35](#_Toc171009377)

[9.6. Выводы 39](#_Toc171009378)

[10. ПЛАН КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ 41](#_Toc171009379)

[10.1. Предрегистрацинные исследования 41](#_Toc171009380)

[10.2. Пострегистрационные исследования 42](#_Toc171009381)

[11. ПЛАН БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ *IN VITRO* 43](#_Toc171009382)

[12. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 44](#_Toc171009383)

# **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АФС | Активная фармацевтическая субстанция |
| ГЛФ | Готовая лекарственная форма |
| ДДКР | Департамент Доклинической и Клинической Разработки |
| ЕАЭС | Евразийский Экономический Союз |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| КИ | Клинические исследования |
| МД | Медицинская дирекция |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| ОМД | Отдел медицинской документации |
| ОХЛП | Общая характеристика лекарственного препарата |
| НР | Нежелательная реакция |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НЯ | Нежелательное явление |
| СНЯ | Серьёзное нежелательное явление |
| СНР | Серьёзная нежелательная реакция |
| СТ | Стабилизация |
| ТКПО | Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой |
| ТСКР | Тест сравнительной кинетики растворения |
| УФ | Ультрафиолет |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | U.S. Food and Drug Administration |
| RSD | Residual standard deviation, остаточное стандартное отклонение |

# **ИСТОРИЯ ИЗМЕНЕНИЙ**

| **Версия** | **Описание изменений** |
| --- | --- |
| 1.0 от 09-сен-2016 г. | Исходная версия. |
| 1.1 от 04-июл-2024 г. | В рамках ответа на запрос по регистрации внесены следующие изменения:  - внесены результаты тестов сравнительной кинетики растворения, проведенных для дозировок 180 мг и 360 мг;  - внесены результаты клинического исследования при однократном дозировании натощак, дозировка 360 мг;  - добавлено обоснование непроведения клинического исследования при многократном дозировании;  - добавлено обоснование непроведения клинического исследования при однократном дозировании для дозировки 180 мг;  - обновлено обоснование применимости биовейвера в отношении дозировки 180 мг в соответствии с актуальными требованиями Решения 85;  - добавлен планируемый дизайн клинического исследования при однократном дозировании после приема очень жирной пищи, дозировка 360 мг. |

# **1. ВВЕДЕНИЕ**

MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 и 360 мг - воспроизведенный препарат микофеноловой кислоты, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Микофеноловая кислота – пероральный препарат, относящийся к классу иммунодепрессантов. Он ингибирует синтез гуанозиновых нуклеотидов посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов инозинмонофосфатдегидрогеназы, благодаря чему подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Воздействие микофеноловой кислоты на данные клетки значительно больше в сравнении с другими клетками, поскольку пролиферация лимфоцитов зависит в основном от синтеза пуринов *de novo*.

Основной принцип программы разработки дженерика заключается в установлении эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный лекарственный препарат. Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты, *in vivo* (то есть сопоставимости их по эффективности и безопасности). Биоэквивалентность двух лекарственных препаратов устанавливается при их введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном. Соответственно, программа клинической разработки лекарственного препарата MKF-TL была разработана с учетом регуляторных требований Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС), а также международных требований (EMA и FDA) к воспроизведенным препаратам.

Оригинальный препарат микофеноловой кислоты хорошо изучен в рамках многочисленных доклинических исследований. Лекарственный препарат МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, представляет собой воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик), он имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат микофеноловой кислоты - Майфортик®. В соответствии с приложением №4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г., проведение собственных доклинических исследованиях не требуется для данного типа лекарственного препарата (воспроизведенного), в связи с тем, что на него могут быть экстраполированы данные доклинических исследований оригинального препарата.

Для доказательства эквивалентности препарата MKF-TL были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Майфортик® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 360 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5оС и объеме среды – 1000 мл. Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Испытание в ацетатном буферном растворе pH 4,5 проводили в одну стадию. Испытания в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и фосфатном буферном растворе pH 6,8 проводили как двустадийное согласно проекту НД. После первой стадии (кислотной) образцы готовой лекарственной формы переносили в сосуды для растворения второй стадии (щелочной). Временные точки отбора проб: 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8), 15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения ацетатный буферный раствор pH 4,5). В точке 15 мин расчет не велся, так как концентрация основного вещества слишком низкая и, как следствие, остаточное стандартное отклонение (residual standard deviation, RSD) более 20%, поэтому приведенные данные носят информативный характер. Временные точки отбора проб: 30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин (для среды растворения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты). Количественное определение высвободившегося микофенолата натрия в пересчете на микофеноловую кислоту проводили методом УФ-спектрометрии. По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов признана эквивалентной в среде растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 (среда по НД), результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) позволяют предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

Эквивалентность профилей растворения и полное соответствие качественного и количественного состава действующего вещества, качественного состава основных вспомогательных веществ, лекарственной формы и дозировки препарата MKF-TL референтному препарату микофеноловой кислоты Майфортик® подтвердило возможность запуска фазы клинической разработки MKF-TL. Исследуемый препарат MKF-TL и референтный препарат Майфортик® представляют собой препараты с модифицированным высвобождением, соответственно программа клинической разработки препарата MKF-TL регламентируется Приложением №10 к Решению Совета ЕАЭС №85 (далее – Правила) «Требования к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением». Для регистрации исследуемого препарата требуется проведение не менее двух исследований биоэквивалентности. Согласно п. 82 и 88 Приложения №10 Правил, для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением требуется проведение исследования сравнительной биодоступности после однократного приема натощак и после приема пищи, а также, при необходимости, после многократного введения. Согласно п. 90 Приложения №10 Правил, исследование с многократным дозированием требуется только в том случае, если по результатам исследования с однократным дозированием наблюдается кумуляция (средняя AUC(0-t) после первой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов составляет менее 90% средней AUC(0-∞)).

Соответственно, программа клинической разработки препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, в обязательном порядке включает проведение 2-х исследований биоэквивалентности:

- исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое натощак у здоровых добровольцев;

- исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое после приема очень жирной пищи у здоровых добровольцев.

Решение о необходимости проведения клинического исследования биоэквивалентности при многократном дозировании определяется по результатам исследования при однократном приеме.

На данный момент проведено исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак:

- Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Микофеноловая кислота-ТЛ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (ООО «Технология Лекарств», Россия) и Майфортик®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) с участием здоровых добровольцев.

Отчет о данном исследовании представлен в составе регистрационного досье. Согласно результатам исследования, кумуляции микофеноловой кислоты не наблюдается, средняя AUC(0-t) после первой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов составляет менее 90% средней AUC(0-∞). Соответственно, проведение исследования биоэквивалентности препаратов MKF-TL и Майфортик® при многократном дозировании не требуется.

Для регистрации препарата MKF-TL в соответствии с Приложением №10 Правил планируется проведение еще одного клинического исследования - исследования биоэквивалентности с однократным дозированием исследуемого препарата MKF-TL и референтного препарата Майфортик® после приема очень жирной пищи.

Не планируется проводить исследования биоэквивалентности другой запланированной к выпуску дозировки препарата MKF-TL - 180 мг, поскольку препарат соответствует условиям биовейвера для дополнительной дозировки. Обоснованность непроведения дополнительных исследований биоэквивалентности *in vivo* будет подтверждена выполненными надлежащим образом ТСКР для оценки сопоставимости профилей растворения *in vitro* между дополнительными дозировками и дозировками из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности, во всех условиях.

**2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ СТАНДАРТЫ**

* Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
* «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 №323-ФЗ».
* Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
* Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
* Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения".
* Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).
* Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» 1964 года (в действующей редакции).
* CHMP. ЕМА. Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*
* EMA. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. September 1998 (CPMP/ICH/363/96).
* FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations; March 2014.

# **3. ОПИСАНИЕ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО ПРЕПАРАТА**

**Торговое название:** МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ.

**Внутреннее название препарата:** MKF-TL.

**МНН:** микофеноловая кислота.

**Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой.

**Дозировка:** 180 мг и 360 мг

**Форма выпуска:** таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг, 360 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 или 100 таблеток (для дозировки 180 мг), по 50 или 120 таблеток (для дозировки 360 мг) в белую банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную белой навинчиваемой крышкой полимерной (из полипропилена)

Каждую банку, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 180 мг), 5 или 12 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 360 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

**Описание:** Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые кишечнорастворимой оболочкой светло-розового с коричневатым оттенком цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

**Производитель ГЛФ:** АО «ОРТАТ», Россия (Костромская область, с. Северное).

**Срок годности:** 2 года.

**Условия хранения и транспортирования:**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25ºС.

# **4. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Показание к применению микофеноловой кислоты включает:

* Профилактика острого отторжения трансплантата у больных с аллогенными трансплантатами почки, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

# **5. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ**

**Противопоказания**

* повышенная чувствительность к микофенолата натрию, микофеноловой кислоте, микофенолата мофетилу или любому компоненту препарата;
* детский возраст (эффективность и безопасность не изучены);
* дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
* беременность;
* период грудного вскармливания.

**С осторожностью**

* Врожденная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (в т.ч. при синдромах Леша-Нихена и Келли-Сигмиллера).
* Заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения.

**Нежелательные реакции, представляющие особый интерес**

У пожилых пациентов риск развития побочных явлений в целом и нижеперечисленных побочных явлений в частности выше в связи с явлениями иммуносупрессии.

***Злокачественные новообразования***

У пациентов, получающих иммуносyпpecсивную терапию несколькими препаратами, в том числе МФК, повышен риск развития лимфом и других новообразований, в частности, кожи. В ходе исследований злокачественные новообразования развивались на фоне приема микофеноловой кислоты со следующей частотой: лимфопролиферативные заболевания или лимфомы развились у двух пациентов с почечным трансплантатом *de novo* (0,9%) и у двух пациентов (1,3%) с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию в течение периода до 1 года; немеланомные карциномы кожи развились у 0,9% с почечным трансплантатом *de novo* и у 1,8% пациентов с пересаженной почкой, ранее получавших поддерживающую терапию микофеноловой кислотой в течение периода до 1 года; другие злокачественные новообразования развились у 0,5% пациентов с почечным трансплантатом *de novo* и у 0,6% пациентов с пересаженной почкой, получавших поддерживающую терапию.

***Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции)***

У пациентов с недавно пересаженной почкой, получавших в течение 1 года микофеноловую кислоту в составе комплексной иммуносупрессивной терапии, наиболее часто отмечались цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, кандидоз и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. В ходе исследований было показано, что ЦМВ инфекция (подтвержденная серологичски виремией или клиническими данными) отмечалась с частотой 21,6% у пациентов с недавно пересаженной почкой и 1,9% у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом на фоне длительной поддерживающей терапии.

# **6. РЕЗЮМЕ ПО ПРОВЕДЕННЫМ ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ**

MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 и 360 мг - воспроизведенный препарат микофеноловой кислоты, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по количественному и качественному составу действующих веществ, основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке оригинальному препарату микофеноловой кислоты - Майфортик® (владелец РУ: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария).

Оригинальный препарат микофеноловой кислоты хорошо изучен в рамках многочисленных доклинических исследований. Лекарственный препарат МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 и 360 мг, представляет собой воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик), он имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат акситиниба - Майфортик®. В соответствии с приложением №4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г., проведение собственных доклинических исследованиях не требуется для данного типа лекарственного препарата (воспроизведенного), в связи с тем, что на него могут быть экстраполированы данные доклинических исследований оригинального препарата.

# **7. РЕЗЮМЕ ПО ПРОВЕДЕННЫМ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ *IN VITRO***

## **7.1. Биофармацевтические исследования, проведенные для дозировки 360 мг**

**ТСКР, проведенный с целью выбора производителя субстанции для производства исследуемого препарата и выбора серии исследуемого препарата для проведения клинического исследования биоэквивалентности**

Для доказательства эквивалентности препарата MKF-TL были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Майфортик® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 360 мг. Были изучены две серии исследуемого препарата MKF-TL, наработанные на активной фармацевтической субстанции (АФС) двух разных производителей: серия 010617 производства ООО «Технология Лекарств» (субстанция производства АО «Фармославль», Россия) и серия 0020816 производства ООО «Технология Лекарств» (субстанция производства «Биокон Лимитед», Индия) с целю выбора производителя субстанции для последующего производства исследуемого препарата MKF-TL и его изучения в исследовании биоэквивалентности в сравнении с референтным препаратом Майфортик®.

Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5оС и объеме среды – 1000 мл. Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Испытание в ацетатном буферном растворе pH 4,5 проводили в одну стадию. Испытания в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и фосфатном буферном растворе pH 6,8 проводили как двустадийное согласно проекту НД. После первой стадии (кислотной) образцы готовой лекарственной формы переносили в сосуды для растворения второй стадии (щелочной).

Временные точки отбора проб:

15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8);

15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения ацетатный буферный раствор pH 4,5). В точке 15 мин расчет не велся, так как концентрация основного вещества слишком низкая и, как следствие, RSD более 20%, поэтому приведенные данные носят информативный характер;

30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин (для среды растворения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты).

Количественное определение высвободившегося микофенолата натрия в пересчете на микофеноловую кислоту проводили методом УФ-спектрометрии.

Среднее значение количества микофенолата натрия, высвободившегося в течение 60 и 120 минут из исследуемого препарата, в среде ацетатного буферного раствора и 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты составляет менее 1%, что обусловлено наличием кишечнорастворимой оболочки. Поэтому оценка эквивалентности в этих средах не проводится. Эквивалентность кинетики растворения для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 оценивали исходя из фактора сходимости *f2*, значение которого должно находиться в интервале от 50 до 100. После математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор pH 6,8, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 7-1.

**Таблица 7-1.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 360 мг в сравнении с препаратом Майфортик ®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 360 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, ТКПО,**  **360 мг , с. 010617** | **МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, ТКПО,**  **360 мг, c. 0020816** | **Майфортик ® ТКПО,**  **360 мг,**  **с. S0705** |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 15 | 6,16 | 3,62 | 8,43 |
| 20 | 18,28 | 23,03 | 23,64 |
| 30 | 63,93 | 59,59 | 60,07 |
| 45 | 87,89 | 88,70 | 94,65 |
| 60 | 90,47 | 95,85 | 97,55 |
| ***фактор подобия f2*** | | **61** | **70** | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 15 | 0,70 | 0,03 | 1,17 |
| 30 | 0,82 | 0,03 | 1,20 |
| 45 | 0,69 | 0,06 | 1,01 |
| 60 | 0,96 | 0,06 | 1,06 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | не применимо | - |
| 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты | 30 | 0,07 | 0,05 | 0,14 |
| 60 | 0,06 | 0,05 | 0,16 |
| 90 | 0,04 | 0,05 | 0,15 |
| 120 | 0,05 | 0,05 | 0,15 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | не применимо | - |
| **Примечание:**  ТКПО – таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; c. – серия. | | | | |

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов признана эквивалентной в среде растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 (среда по НД), результаты ТСКР позволяют предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. Также по результатам данного ТСКР для проведения клинического исследования биоэквивалентности была выбрана серия исследуемого препарата MKF-TL 0020816.

Эквивалентность профилей растворения и полное соответствие качественного и количественного состава действующего вещества, основных вспомогательных веществ, лекарственной формы и дозировки препарата MKF-TL референтному препарату микофеноловой кислоты Майфортик® подтверждает обоснованность перехода к проведению клинического исследования с целью подтверждения биоэквивалентности препаратов.

**ТСКР, проведенный с целью замены клинического исследования биоэквивалентности при смене производственной площадки**

После осуществления регистрации исследуемого препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг в Российской Федерации по результатам проведения клинического исследования биоэквивалентности, в 2022 г. была осуществлена замена производственной площадки исследуемого препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг – с площадки ООО «Технология Лекарств» на площадку АО «ОРТАТ». С целью замены исследования биоэквивалентности было проведено исследование ТСКР исследуемого препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 360 мг (производства АО «ОРТАТ») и референтного препарата Майфортик®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 360 мг (производства ООО «Новартис Нева»).

Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5оС и объеме среды – 1000 мл. Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Временные точки отбора проб:

15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8);

15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения ацетатный буферный раствор pH 4,5);

30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин (для среды растворения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты).

Количественное определение высвободившегося микофенолата натрия в пересчете на микофеноловую кислоту проводили методом УФ-спектрометрии.

Эквивалентность кинетики растворения для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 оценивали исходя из фактора сходимости *f2*, значение которого должно находиться в интервале от 50 до 100. После математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор pH 6,8, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 7-2.

**Таблица 7-2.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 360 мг в сравнении с препаратом Майфортик ®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 360 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, ТКПО,**  **360 мг , с. 06022201** | **Майфортик ® ТКПО,**  **360 мг,**  **с. MA78990322** |
| 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты | 30 | 0,11 | 0,02 |
| 60 | 0,13 | 0,05 |
| 90 | 0,10 | 0,04 |
| 120 | 0,08 | 0,02 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 15 | 0,09 | 0,16 |
| 30 | 0,19 | 0,15 |
| 45 | 0,23 | 0,13 |
| 60 | 0,22 | 0,13 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | - |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 15 | 7,77 | 3,85 |
| 20 | 20,70 | 14,81 |
| 30 | 60,29 | 50,38 |
| 45 | 95,35 | 89,99 |
| 60 | 99,21 | 97,57 |
| ***фактор подобия f2*** | | **60,8** | - |
| **Примечание:**  ТКПО – таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; c. – серия. | | | |

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов признана эквивалентной во всех средах растворения, что подтверждает постоянство качества препарата MKF-TL после трансфера технологии производства на новую производственную площадку АО «ОРТАТ».

## **7.2. Биофармацевтические исследования, проведенные для дозировки 180 мг**

**ТСКР, проведенный с целью выбора производителя субстанции для производства исследуемого препарата**

Для доказательства эквивалентности препарата MKF-TL были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Майфортик® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 180 мг. Были изучены две серии исследуемого препарата MKF-TL, наработанные на активной фармацевтической субстанции (АФС) двух разных производителей: серия 010617 производства ООО «Технология Лекарств» (субстанция производства АО «Фармославль», Россия) и серия 0010816 производства ООО «Технология Лекарств» (субстанция производства «Биокон Лимитед», Индия) с целю выбора производителя субстанции для последующего производства исследуемого препарата MKF-TL.

Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5оС и объеме среды – 1000 мл. Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Испытание в ацетатном буферном растворе pH 4,5 проводили в одну стадию. Испытания в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и фосфатном буферном растворе pH 6,8 проводили как двустадийное согласно проекту НД. После первой стадии (кислотной) образцы готовой лекарственной формы переносили в сосуды для растворения второй стадии (щелочной).

Временные точки отбора проб:

15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8);

15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения ацетатный буферный раствор pH 4,5). В точке 15 мин расчет не велся, так как концентрация основного вещества слишком низкая и, как следствие, RSD более 20%, поэтому приведенные данные носят информативный характер;

30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин (для среды растворения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты).

Количественное определение высвободившегося микофенолата натрия в пересчете на микофеноловую кислоту проводили методом УФ-спектрометрии.

Среднее значение количества микофенолата натрия, высвободившегося в течение 15 минут из исследуемого препарата, в среде ацетатного буферного раствора и 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты составляет менее 1%, что обусловлено наличием кишечнорастворимой оболочки. Поэтому оценка эквивалентности в этих средах не проводится. Эквивалентность кинетики растворения для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 оценивали исходя из фактора сходимости *f2*, значение которого должно находиться в интервале от 50 до 100. После математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор pH 6,8, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 7-3.

**Таблица 7-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг в сравнении с препаратом Майфортик ®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, ТКПО,**  **180 мг , с. 010617** | **МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, ТКПО,**  **180 мг, c. 0010816** | **Майфортик ® ТКПО,**  **180 мг,**  **с. S0142** |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 15 | 0,48 | 0,48 | 6,42 |
| 20 | 15,84 | 2,78 | 18,73 |
| 30 | 48,61 | 37,79 | 45,31 |
| 45 | 85,99 | 82,31 | 80,66 |
| 60 | 90,20 | 89,84 | 96,42 |
| ***фактор подобия f2*** | | **62** | **50** | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 15 | 1,07 | 0,18 | 0,99 |
| 30 | 1,22 | 0,09 | 1,15 |
| 45 | 0,90 | 0,14 | 1,21 |
| 60 | 1,13 | 0,19 | 1,12 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | не применимо | - |
| 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты | 30 | 0,05 | 0,02 | 0,53 |
| 60 | 0,19 | 0,02 | 0,54 |
| 90 | 0,09 | 0,02 | 0,56 |
| 120 | 0,09 | 0,02 | 0,57 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | не применимо | - |
| **Примечание:**  ТКПО – таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; c. – серия. | | | | |

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов признана эквивалентной в среде растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 (среда по НД), результаты ТСКР позволяют предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

**ТСКР, проведенный с целью замены клинического исследования биоэквивалентности при смене производственной площадки**

После осуществления регистрации исследуемого препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг в Российской Федерации по результатам проведения клинического исследования биоэквивалентности, в 2022 г. была осуществлена замена производственной площадки исследуемого препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг – с площадки ООО «Технология Лекарств» на площадку АО «ОРТАТ». С целью замены исследования биоэквивалентности было проведено исследование ТСКР исследуемого препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг (производства АО «ОРТАТ») и референтного препарата Майфортик®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг (производства ООО «Новартис Нева»).

Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5оС и объеме среды – 1000 мл. Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Временные точки отбора проб:

15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8);

15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин (для среды растворения ацетатный буферный раствор pH 4,5);

30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин (для среды растворения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты).

Количественное определение высвободившегося микофенолата натрия в пересчете на микофеноловую кислоту проводили методом УФ-спектрометрии.

Эквивалентность кинетики растворения для среды растворения фосфатный буферный раствор pH 6,8 оценивали исходя из фактора сходимости *f2*, значение которого должно находиться в интервале от 50 до 100. После математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор pH 6,8, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 7-4.

**Таблица 7-4.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг в сравнении с препаратом Майфортик ®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, ТКПО,**  **180 мг , с. 05122101** | **Майфортик ® ТКПО,**  **180 мг,**  **с. MA64660222** |
| 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты | 30 | 0,19 | 0,15 |
| 60 | 0,18 | 0,12 |
| 90 | 0,10 | 0,10 |
| 120 | 0,17 | 0,11 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 15 | 0,30 | 0,33 |
| 30 | 0,36 | 0,34 |
| 45 | 0,12 | 0,26 |
| 60 | 0,14 | 0,30 |
| ***фактор подобия f2*** | | не применимо | - |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 15 | 0,62 | 4,67 |
| 20 | 3,25 | 18,4 |
| 30 | 50,36 | 45,27 |
| 45 | 85,21 | 79,67 |
| 60 | 89,63 | 98,02 |
| ***фактор подобия f2*** | | **52,9** | - |
| **Примечание:**  ТКПО – таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; c. – серия. | | | |

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов признана эквивалентной во всех средах растворения, что подтверждает постоянство качества препарата MKF-TL после трансфера технологии производства на новую производственную площадку АО «ОРТАТ».

# **8. РЕЗЮМЕ ПО ПРОВЕДЕННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ**

На момент подготовки версии 1.1 настоящего плана, проведено одно клиническое исследование биоэквивалентности исследуемого препарата MKF-TL и референтного препарата Майфортик® при однократном дозировании натощак:

- Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Микофеноловая кислота-ТЛ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (ООО «Технология Лекарств», Россия) и Майфортик®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) с участием здоровых добровольцев.

Для проведения клинического исследования биоэквивалентности (по протоколу № 200916-MKF-TL-01) была выбрана дозировка 360 мг при однократном приеме натощак в соответствии с рекомендациями п.92 а Приложения №10 Правил.

Проведенное клиническое исследование биоэквивалентности №200916-MKF-TL-01 имело дизайн простого перекрестного исследования. Основной период оценки фармакокинетики предполагал однократный прием каждого из исследуемых продуктов с простым перекрестом в дозе 360 мг натощак. Участники исследования были рандомизированы в одну из двух групп (№1 или №2) в зависимости от присвоенного номера. Добровольцы в группе №1 получали сначала исследуемый препарат (T), затем препарат сравнения (R) в дозировке 360 мг натощак (последовательность TR), в группе №2 — наоборот (последовательность RТ). Отмывочный период после каждого из приемов составлял 7 дней. Предлагаемая открытая рандомизированная перекрестная методика исследования биоэквивалентности (схема «TR/RT») является общепринятой согласно отечественным рекомендациям по проведению исследований биоэквивалентности (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, 2016 г., так и международными руководствами (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010).

Также, при планировании дизайна исследования были учтены особенности препарата микофеноловая кислота, в том числе, противопоказания к применению. В исследование биоэквивалентности предполагалось включать здоровых добровольцев мужского и женского пола. С целью обеспечения максимальной безопасности применения тофацитиниба у добровольцев женского пола, в рамках исследования были учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению микофеноловой кислоты у женщин, в частности лактация и беременность. Размер выборки для исследования фармакокинетики и биоэквивалентности (84 здоровых добровольца) был определен на основе данных о показателе внутрииндивидуальной вариабельности по AUC и Cmax, известной из литературных данных.

Микофеноловую кислоту определяли в плазме крови добровольцев на протяжении 72 часов с использованием валидированного метода количественного определения - высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Нижний предел количественного определения (НПКО) составил 0,020 мкг/мл.

Добровольцы, успешно прошедшие скриниг, были рандомизированы (распределены случайным образом) в одну из двух групп: в группе №1 добровольцы получали сначала исследуемый препарат (Т), затем препарат сравнения (R) в дозировке 360 мг натощак (последовательность TR), в группе №2 — наоборот (последовательность RT). Общая схема исследования TR/RT. Отмывочный период после каждого из приемов составлял 7 дней.

В исследовании было рандомизировано 84 добровольца. Из них в фармакокинетический анализ было включено 78 добровольцев, в анализ безопасности – 81 доброволец. Зафиксировано 4 отклонения от Протокола, потребовавших исключения из исследования: у 3 добровольцев – положительный тест на наркотики и сильнодействующие препараты и у 1 добровольца – курение в стационаре. Все остальные добровольцы соблюдали предписанный режим, а также правила пребывания в клиническом отделении. Все процедуры исследования у них, за исключением выбывшей из-за НЯ женщины-добровольца и отказавшегося от участия в исследовании по семейным обстоятельствам мужчины-добровольца, выполнены полностью. Статистический план не нарушен.

Исследование проведено с участием добровольцев мужского и женского пола. В исследование было включено 51 здоровый мужчина и 33 здоровых женщины, средний возраст которых составил 27,8 ± 7,2 лет, средний рост – 174,6 ± 8,8 см, средний вес – 70,7 ± 12,3 кг. Рост и масса тела участников исследования находились в пределах нормальных значений по весо-ростовому индексу.

У добровольцев, включенных в исследование, при сборе анамнеза не было выявлено хронической патологии внутренних органов и отягощенной наследственности по каким-либо заболеваниям, а также каких-либо значимых заболеваний в анамнезе. Исследование объективного статуса не обнаружило патологических изменений ни у одного включенного в исследование добровольца. При проведении лабораторных и инструментальных исследований клинически значимых отклонений не было выявлено ни у одного из добровольцев.

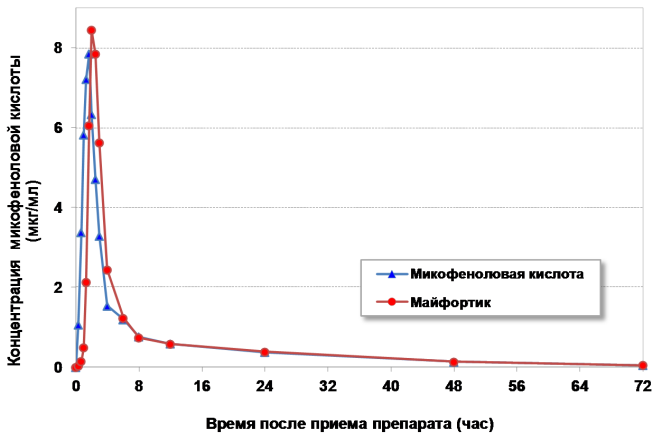
Концентрации микофеноловой кислоты определялись в плазме крови здоровых добровольцев на протяжении 72 часов с использованием валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Забор образцов крови для определения концентрации микофеноловой кислоты производился перед каждым приемом препарата и спустя 0,33 ч (20 мин), 0,67 ч (40 мин), 1 ч, 1,33 ч (1ч 20 мин), 1, 67 ч (1ч 40 мин), 2 ч, 2,5 ч (2 ч 30 мин), 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 часа после приема препарата в каждом из 2-х периодов исследования. На основании определенных концентраций были рассчитаны фармакокинетические параметры и проведена оценка биоэквивалентности, для применения дозировки 360 мг натощак.

Исследование было проведено в соответствии со стандартами ICH GCP R2 и Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета ЕЭК №79 от 03.11.2016 г.

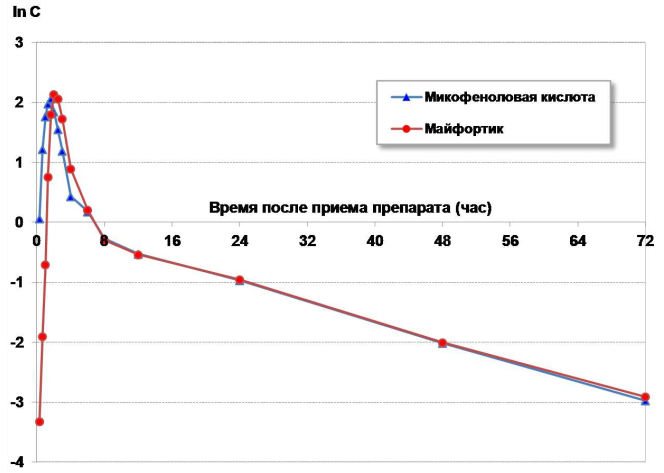
***Оценка фармакокинетики***

Анализ фармакокинетических данных и биоэквивалентности произведен в соответствии Правилам проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского Экономического Союза, утвержденных Решением Совета Евразийской Экономической Комиссии №85 от 03.11.2016 г., а также требованиями международного руководства по биоэквивалентности ЕМА (Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*, 2010). Анализ проводился для исследуемой дозировки (360 мг натощак).

**Рисунок 8-1.** Средние фармакокинетические профили микофеноловой кислоты после приема исследуемого препарата MKF-TL (Т) и референтного препарата Майфортик ® (R) в дозе 360 мг натощак (n = 78).



**Рисунок 8-2.** Ln-преобразованные средние фармакокинетические профили микофеноловой кислоты после приема исследуемого препарата MKF-TL (Т) и референтного препарата Майфортик ® (R) в дозе 360 мг натощак (n = 78).



На рисунках 8-1 и 8-2 видно, что концентрации микофеноловой кислоты после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в дозировке 360 мг натощак меняются аналогичным образом. На основании полученных данных о концентрации микофеноловой кислоты в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата или препарата сравнения в дозе 360 мг натощак были рассчитывались основные фармакокинетические показатели, представленные в табл. 8-1.

**Таблица 8-1.** Рассчитанные фармакокинетические параметры микофеноловой кислоты у здоровых добровольцев после приема каждого из препаратов в дозе 360 мг натощак (n = 34).

| **ФК параметры** | **MKF-TL (Т) (n = 78)** | **Майфортик ® (R) (n = 78)** |
| --- | --- | --- |
| AUC(0-t), (мкг/мл)\*ч | 40,3 | 39,0 |
| AUC(0-t) / AUC(0-∞) | 0,960 | 0,954 |
| Cmax, мкг/мл | 8,06 | 8,45 |
| Tmax, ч | 1,67 | 2,00 |
| T1/2, ч | 18,4 | 18,7 |
| Cmax / AUC(0-t), ч-1 | 0,1999 | 0,2167 |

В таблице 8-1 можно видеть, что фармакокинетическии показатели микофеноловой кислоты являются очень сходными после приема исследуемого препарата (MKF-TL) или препарата сравнения (Майфортик®) в дозировке 360 мг натощак.

Также из таблицы видно, что кумуляции микофеноловой кислоты не наблюдается ни после приема исследуемого препарата (MKF-TL), ни после приема препарата сравнения (Майфортик®): отношение значения AUC(0-t) к значению AUC(0-∞) составляет 96,0% для исследуемого препарата MKF-TL и 95,4% для референтного препарата Майфортик®.

*Анализ биоэквивалентности*

Согласно правилам анализа биоэквивалентности, методика анализа заключается в проведении дисперсионного анализа и построении 90% ДИ для отношения средних геометрических (разности средних логарифмированных значений) AUCи Cmax препарата MKF-TL к AUCи Cmax препарата Майфортик®, соответственно, и сопоставлении рассчитанных интервалов с допустимыми пределам эквивалентности, составляющими 80,00 – 125,00%. Расчеты показали, что AUC(0-t) до 72 часовсоставляла более 80% от значения AUC(0-∞) для исследуемой дозировки (360 мг), соответственно для установления биоэквивалентности использовалось значение AUC(0-t). Результаты статистического анализа приведены в табл. 8-2.

**Таблица 8-2.** Значения рассчитанных 90% ДИ для отношений фармакокинетических показателей тофацитиниба после приема препаратов КСЕЛТИЦИН (АО «Р-Фарм», Россия) и Яквинус (Пфайзер Инк., США).

| **Параметр** | **Рассчитанные 90% ДИ** | **Допустимые значения для 90% ДИ** | **CVintra1** |
| --- | --- | --- | --- |
| AUC(0-t) | 96,04% - 104,20% | 80,00% - 125,00% | 15,05% |
| Сmax | 96,46% - 109,73% | 80,00% - 125,00% | 24,52% |
| **Примечание:** 1CVintra – интраиндивидуальный коэффициент вариабельности; ДИ – доверительные интервалы, Т – испытуемый препарат; R – референтный препарат. | | | |

По результатам проведенного анализа, было установлено, что препараты MKF-TL и Майфортик® являются биоэквивалентными в дозировке 360 мг после приема натощак. 90% ДИ для отношения средних геометрических значений AUC(0-t) до 72 ч и Cmax полностью укладываются в требуемый диапазон 80,00 – 125,00% для AUC и Cmax.

Кроме того, в ходе исследования было доказано, что препараты MKF-TL и Майфортик® обладают аналогичными характеристиками переносимости и безопасности. Профили безопасности обоих препаратов были благоприятными. За время исследования не было зарегистрировано ни одного СНЯ или летального исхода.

На протяжении всего исследования добровольцы опрашивались на предмет возникновения НЯ вне зависимости от связи с приемом препарата. Субъективные жалобы предъявляли на протяжении исследования 9 добровольцев. Доброволец № 10 при приеме препарата сравнения (1-я госпитализация) в течение 2 часов жаловался на слабость. Доброволец № 24 перед приемом исследуемого препарата (2-я госпитализация) жаловался на головокружение и головную боль, которые завершились до осмотра врача и установки катетера. Доброволец № 37 при приеме препарата сравнения (2-я госпитализация) в течение 1,5 часов жаловался на головокружение. Добровольцы № 52 при приеме препарата сравнения (1-я госпитализация) в течение приблизительно 3,5 часов, № 60 при приеме препарата сравнения (2-я госпитализация) в течение приблизительно 3 часов, № 62 при приеме исследуемого препарата (2-я госпитализация) в течение приблизительно 3 часов и № 79 при приеме исследуемого препарата (1-я госпитализация) в течение приблизительно 8 часов жаловались на головную боль. У добровольца № 79 при приеме исследуемого препарата (1-я госпитализация) наблюдалось также носовое кровотечение. Все описанные НЯ разрешились полностью самостоятельно. Доброволец № 38 на 4-е сутки от приема первого (референтного) препарата заболела ОРВИ и была выведена из исследования в связи с появлением критерия исключения. Других жалоб на ухудшение самочувствия никто из добровольцев на протяжении всего исследования не предъявлял.

Зарегистрировано небольшое количество отклонений значений показателей жизнедеятельности от нормального диапазона. Клинической симптоматикой колебания АД и ЧСС не сопровождались и не потребовали принятия мер (в т.ч. медикаментозных) для их устранения.

В значениях лабораторных показателей при горизонтальном мониторинге выявлено значительное количество отклонений от утвержденных норм, однако, связанных с этих жалоб со стороны добровольцев не возникало и клинической симптоматикой изменения лабораторных показателей не сопровождались.

Госпитализация сверх предусмотренной Протоколом исследования не продлевалась ни одному добровольцу.

# **9. СТРАТЕГИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ**

Воспроизведенный лекарственный препарат, «генерик», «дженерик» - лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Основной принцип программы разработки дженерика заключается в установлении эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный лекарственный препарат. Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты, *in vivo* (то есть сопоставимости их по эффективности и безопасности). Биоэквивалентность двух лекарственных препаратов устанавливается при их введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном.

В ходе программы клинической разработки число вовлеченных субъектов в исследовании биоэквивалентности, как правило, рассчитывается исходя из литературных данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности действующего вещества, но не менее 12. С целью снижения вариабельности результатов, не обусловленной различиями между лекарственными препаратами, исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности необходимо проводить среди здоровых добровольцев, за исключением случаев, когда лекарственные препараты несут очевидную угрозу их здоровью, и делают такие исследования неэтичными. Если исследуемое действующее вещество вызывает нежелательные реакции и (или) фармакологические эффекты, представляющие неприемлемые риски для здоровых добровольцев, при условии принятия необходимых мер предосторожности и установления соответствующего наблюдения, допускается включение в исследование пациентов.

Исследуемый препарат MKF-TL и референтный препарат Майфортик® представляют собой препараты с модифицированным высвобождением, соответственно программа клинической разработки препарата MKF-TL регламентируется Приложением №10 к Правилам «Требования к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением».

Согласно п. 88 Приложения № 10 к Правилам, для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением требуются:

а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое натощак;

б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое после приема очень жирной пищи;

в) исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Таким образом, для принятия решения о необходимости проведения клинического исследования с многократным дозированием необходимо провести исследование с однократным дозированием и проанализировать его результаты.

В отношении препаратов с модифицированным высвобождением, выпуск которых планируется в нескольких дозировках, «по умолчанию» установлен перечень необходимых исследований при однократном дозировании, который представлен в Таблице 5 приложения 4 к «Требованиям к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением», для одноединичных препаратов с отсроченным высвобождением, если согласно общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) его следует принимать натощак или после еды (как в случае ОХЛП микофеноловой кислоты):

| **Дозировка** | **Исследование с однократным дозированием натощак\*** | **Исследование с однократным дозированием после еды\*** |
| --- | --- | --- |
| Высокая | да | да |
| Средняя | да | биовейвер при схожести формы\*\* |
| Низкая | да | биовейвер при схожести формы\*\* |
| **Примечание:**  \*Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в подразделе 7 раздела III Требований, возможен выбор крайних вариантов.  \*\*Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе III Требований, возможен биовейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов. | | |

Однако, при должном обосновании согласно Приложению № 10 к Правилам допустимы отклонения от приведенной стандартной программы клинической разработки. Так, согласно п. 86 Приложения № 10 к Правилам, при наличии в программе фармацевтической разработки лекарственного препарата и регистрационном досье лекарственного препарата научного обоснования отказа от проведения части исследований, основанного на данных по оценке влияния различий в составе вспомогательных веществ на биофармацевтические свойства лекарственной формы лекарственного препарата допускается (жирным выделены пункты, обоснование по которым приведено в разделах ниже для непроведения соответствующих исследований биоэквивалентности):

**- не проводить исследования с многократным дозированием;**

**- использовать альтернативные подходы к определению диапазона исследуемых дозировок лекарственного препарата;**

- использовать альтернативный подход к оценке пропорциональности состава разных дозировок по отношению друг к другу при применении метода выбора крайних вариантов для исследований лекарственного препарата с модифицированным высвобождением.

При обосновании представленных аргументов заявителю необходимо привести ссылки на положения актов Комиссии, регулирующих вопросы разработки воспроизведенных лекарственных препаратов. Уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов должны выполнять оценку представленных в регистрационном досье лекарственного препарата обоснований с учетом вида лекарственной формы, ее состава и иных факторов, влияющих на биофармацевтические свойства, безопасность, качество и эффективность таких лекарственных препаратов.

В случае заявления об отсутствии необходимости проведения исследования биоэквивалентности в отношении дополнительных дозировок (биовейвер), должны соблюдаться общие критерии биовейвера:

а) производственный процесс лекарственных препаратов с различными дозировками является одинаковым;

б) качественный состав лекарственного препарата с различными дозировками совпадает (данное требование не касается красителей и ароматизаторов);

в) состав лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть количественно пропорционален: отношения между содержанием действующего вещества (действующих веществ) и каждого из вспомогательных веществ совпадает для всех дозировок (данное требование не касается оболочек лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, оболочек капсул, красителей и ароматизаторов). Если количественная пропорциональность состава отсутствует, то указанное условие считается выполненным, если в отношении исследуемой дозировки и дозировок, для которых не предполагается проведение исследования биоэквивалентности, соблюдаются условия «i» и «ii» или «i» и «iii»:

i) содержание действующего вещества (действующих веществ) не превышает 5 процентов от массы ядра таблетки, массы содержимого капсулы;

ii) содержание вспомогательных веществ ядра таблетки или содержимого капсулы совпадает для всех регистрируемых дозировок, изменяется лишь содержание действующего вещества;

iii) содержание наполнителей изменяется в зависимости от содержания действующего вещества; содержание остальных вспомогательных веществ ядра или содержимого капсулы для рассматриваемых дозировок остается неизменным;

г) данные о ТСКР подтверждают отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэквивалентности *in vivo*.

## **9.1 Обоснование проведения клинических исследований биоэквивалентности микофеноловой кислоты в популяции здоровых добровольцев**

MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 и 360 мг - воспроизведенный препарат микофеноловой кислоты, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по количественному и качественному составу действующих веществ, основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке оригинальному препарату микофеноловой кислоты - Майфортик® (владелец РУ: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария).

**Таблица 9-1.** Сравнение состава готовой лекарственной формы препарата MKF-TL и препарата Майфортик® во всех планируемых к выпуску дозировках

| **Компонент** | **MKF-TL** | | **Майфортик®** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **180 мг** | **360 мг** | **180 мг** | **360 мг** |
| *Действующее вещество:* | | |  |  |
| Микофенолат натрия  В пересчете на микофеноловую кислоту | 192,40 мг  180,00 мг | 384,80 мг  360,00 мг | 192,40 мг  180,00 мг | 384,80 мг  360,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |  |  |
| Лактоза | 178,85 мг | 257,70 мг | НД | НД |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 110,00 мг | 220,00 мг | - | - |
| Кросповидон\* | 55,00 мг | 110,00 мг | НД | НД |
| Повидон (К-30) | - | - | НД | НД |
| Крахмал кукурузный | - | - | НД | НД |
| Магния стеарат | 8,25 мг | 16,50 мг | НД | НД |
| Кремния диоксид коллоидный | 5,50 мг | 11,00 мг | НД | НД |
| **Масса ядра таблетки:** | **550,00 мг** | **1100,00 мг** | НД | НД |
| ***Оболочка:*** Акрил-из II 493z210004 (зеленый) [метакриловой кислоты сополимер типа С – 55,00%, тальк – 19,80%, титана диоксид – 12,32%, полоксамер 407 – 6,60%, кальция силикат – 4,00%, натрия гидрокарбонат – 1,10%, натрия лаурилсульфат – 0,5%, индигокармин – 0,49%, краситель железа оксид желтый – 0,19%] | 96,25 мг | - | - | - |
| ***Оболочка:*** Акрил-из II 493z210004 (оранжевый) [метакриловой кислоты сополимер типа С – 55,00%, тальк – 19,80%, титана диоксид – 12,14%, полоксамер 407 – 6,60%, кальция силикат – 4,00%, натрия гидрокарбонат – 1,10%, натрия лаурилсульфат – 0,5%, краситель железа оксид желтый – 0,53%; краситель солнечный закат желтый – 0,19%; краситель железа оксид красный – 0,14%] | - | 104,50 мг | - | - |
| ***Оболочка:*** Гипромелозы фталат (HP50), титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), индигокармин (E132) | - | - | НД | НД |
| **Масса таблетки, покрытой оболочкой:** | **646,25 мг** | **1204,50 мг** | НД | НД |
| **Примечание:**  \* в составе референтного препарата Майфортик® присутствует кросповидон тип А; НД – нет данных о количественном содержании. | | | | |

Эквивалентность профилей растворения и полное соответствие качественного и количественного состава действующего вещества, основных вспомогательных веществ, лекарственной формы и дозировки препарата MKF-TL референтному препарату акситиниба Майфортик® подтверждает возможность запуска клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности.

Оригинальный препарат микофеноловой кислоты хорошо изучен в рамках многочисленных доклинических исследований.Результаты доклинических и клинических исследований оригинального препарата свидетельствуют о приемлемости проведения исследования биоэквивалентности в популяции здоровых добровольцев. Кроветворная и лимфоидная системы были основными органами, затронутыми в исследованиях токсичности повторных доз, проведенных с микофенолатом натрия на крысах и мышах. Апластическая регенеративная анемия была идентифицирована как дозолимитирующая токсичность у грызунов, подвергшихся воздействию микофеноловой кислоты. Оценка миелограмм выявила выраженное снижение числа эритроидных клеток (полихроматических эритробластов и нормобластов), а также дозозависимое увеличение селезенки и усиление экстрамедуллярного кроветворения. Эти эффекты наблюдались при уровнях системного воздействия, эквивалентных или меньших, чем клиническое воздействие при рекомендуемой дозе препарата 1,44 г/день у пациентов с трансплантацией почки. Анализ литературных данных исследований токсичности при введении повторных доз показал, что в зависимости от вида лабораторных животных, диапазон доз без наблюдаемого отрицательного эффекта составляет 5 мг/кг/сутки – 50 мг/кг/сутки. Высокие дозы микофеноловой кислоты, могут приводить к структурно-функциональным изменениям отделов желудочнокишечного тракта. Возможно развитие анемии и патологии костного мозга. Желудочно-кишечные эффекты наблюдались у собак при уровнях системного воздействия, эквивалентных или меньших, чем клиническое воздействие в рекомендуемых дозах. Профиль доклинической токсичности микофеноловой кислоты (в виде натриевой соли), по-видимому, соответствует нежелательным явлениям, наблюдавшимся в клинических исследованиях на людях, которые теперь предоставляют более актуальные данные о безопасности.

Три исследования генотоксичности (анализ лимфомы *in vitro* на мышах, микроядерный тест в клетках китайского хомячка V79 и микроядерный тест на клетках костного мозга мышей *in vivo*) показали способность микофеноловой кислоты вызывать хромосомные аберрации. Эти эффекты могут быть связаны с фармакодинамическим механизмом действия, т.е. ингибированием синтеза нуклеотидов в чувствительных клетках. Другие тесты *in vitro* на выявление мутаций не продемонстрировали генотоксической активности. Микофеноловая кислота (в виде натриевой соли) не оказывала онкогенного действия на крыс и мышей. Самая высокая доза, протестированная в исследованиях канцерогенности на животных, привела к примерно 0,6-5-кратному превышению системной экспозиции (AUC или Cmax), наблюдаемой у пациентов с трансплантатом почки при рекомендуемой клинической дозе 1,44 г/день. Микофеноловая кислота (в виде натриевой соли) не влияла на фертильность самцов и самок крыс вплоть до доз, при которых наблюдалась общая токсичность и эмбриотоксичность.

Клиническая разработка оригинального препарата микофеноловой кислоты включала исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев, в том числе исследования влияния приема пищи. Также проведено значительное количество отечественных и зарубежных исследований биоэквивалентности микофеноловой кислоты с участием здоровых добровольцев мужского и женского пола. Учитывая вышесказанное, проведение исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности микофеноловой кислоты в популяции здоровых добровольцев является допустимым.

## **9.2. Обоснование применимости критериев биовейвера для дозировки 180 мг**

**Сведения о линейности/нелинейности фармакокинетики действующего вещества и обоснование выбора дозировки, для которой проведено исследование биоэквивалентности**

Согласно п. 59 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" (далее – Правила), «Линейность фармакокинетики признается в том случае, если разница между скорректированными по дозе средними AUC для исследуемой дозировки (дозировки, использованной в исследовании биоэквивалентности) и дозировки (дозировок), в отношении которой(ых) проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25 процентов…».[[1]](#footnote-1) Допустимость применения процедуры биовейвера в отношении дополнительной дозировки (180 мг) подтверждается литературными данными о линейности фармакокинетики микофеноловой кислоты.

В ИМП оригинального препарата Майфортик® указано, что фармакокинетика микофеноловой кислоты является линейной в диапазоне доз от 180 мг до 360 мг. Также, в отчете испанского регулятора о ранее проведенных исследованиях биоэквивалентности микофенловой кислоты[[2]](#footnote-2) приводятся результаты изучения фармакокинетики препарата в дозировках 180 мг и 360 мг, подтверждающие ее линейность. Исследование изучения фармакокинетики микофеноловой кислоты натощак в дозировке 360 мг имело дизайн открытого рандомизированного перекрестного исследования в трех последовательностях и трех периодах. В исследовании приняло участие 45 добровольцев мужского пола, в анализ фармакокинетики включено 41 добровольца. Образцы крови отбирали в течение 72 часов, период отмывки составлял 10 дней. Аналогичный дизайн имело исследование фармакокинетики микофеноловой кислоты натощак в дозировке 180 мг. В исследовании приняло участие 45 добровольцев, в анализ фармакокинетики включено 41 добровольца. Образцы крови отбирали в течение 48 часов, период отмывки составлял 6 дней. При анализе фармакокинетических данных, полученных для референтного препарата в дозировках 180 мг и 360 мг, отмечается линейность в соответствии с требованиями ЕАЭС, указанными выше. В таблице ниже представлены результаты сравнения фармакокинетических показателей, в частности значений AUC(0-t) и AUC(0-∞), скорректированных по дозе, после приема препарата Майфортик® в дозировках 180 мг и 360 мг.

**Таблица 9-2.** Фармакокинетические показатели микофеноловой кислоты после однократного приема в дозировках 180 мг и 360 мг.

| **Показатель/доза препарата** | **180 мг** | **360 мг** |
| --- | --- | --- |
| N | 41 | 41 |
| Cmax, нг/мл | 7930,063 | 15064,108 |
| AUC(0-t), нг×ч/мл | 13701,872 | 28484,951 |
| AUC(0-t) / доза | 76,122 | 79,125 |
| Различие, % | - | 3,95% |
| AUC(0-∞) нг×ч/мл | 14600,156 | 30866,243 |
| AUC(0-∞) / доза | 81,112 | 85,740 |
| Различие, % | - | 5,71% |
| **Примечание:**  AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической прямой от начала исследования до бесконечности  AUC(0-t) - площадь под фармакокинетической прямой от начала исследования до последней точки измерения концентрации  Cmax – максимальная концентрация | | |

Согласно представленным данным микофеноловая кислота обладает линейной фармакокинетикой: после однократного приема для показателей AUC(0-t) и AUC(0-∞) показано увеличение пропорционально дозе для дозировок от 180 мг и 360 мг (различие для скорректированным по дозе значениям составило 3,95% и 5,71%, что входит в допустимый диапазон ±25%), что является критерием признания линейности фармакокинетики согласно п. 59 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных премых к выпуску дозировок в рамках Евразийского экономического союза".

**Сведения о производственном процессе различных дозировок**

Производство лекарственного препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, проводится на площадке АО «ОРТАТ», Российская Федерация. Производственный процесс препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ в дозировках 180 мг и 360 мг является одинаковым, масштабирования не проводилось (см табл. 9-3). Идентичность производственного процесса препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ в дозировках 180 мг и 360 мг на площадке АО «ОРТАТ», Россия подтверждается письмом № 173 (от 24 апреля 2023 г.) от Уполномоченного лица АО «ОРТАТ» Златоустовского Г.Ю. об идентичности производственного процесса, качественного и количественного состава действующего и вспомогательных веществ заявляемого на регистрацию лекарственного препарата – MKF-TL и препарата, использовавшегося в КИ БЭ по протоколу № 200916-MKF-TL-01 (Модуль 5, раздел 5.3.1.2.).

**Таблица 9-3.** Данные о размере и типе серий препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг, 360 мг, производственной площадки.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **АО «ОРТАТ», Россия** | **АО «ОРТАТ», Россия** |
| **Тип серии** | **Опытно-промышленная** | **Промышленная** |
| **180 мг** | 35 804 – 35 062 табл./серию | не применимо |
| **360 мг** | 33 841 табл./серию | не применимо |

**Сведения о качественном составе различных дозировок**

Качественный состав вспомогательных веществ препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, совпадает. В таблице 9-1 приведен качественный и количественный состав препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ в дозировках 180 мг и 360 мг.

**Сведения о количественной пропорциональности состава различных дозировок**

Согласно требованиям пункта 60 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 85, «в) состав лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть количественно пропорционален: отношения между содержанием действующего вещества (действующих веществ) и каждого из вспомогательных веществ совпадает для всех дозировок (данное требование не касается оболочек лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, оболочек капсул, красителей и ароматизаторов). В случае препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ данное требование полностью соблюдается.

Сведения о качественном и количественном составе препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, в том числе пропорциональное содержание отдельных компонентов приведены в таблице 9-4.

**Таблица 9-4.** Состав готовой лекарственной формы препарата MKF-TL в дозировках 180 мг и 360 мг, их количественная пропорциональность.

| **Компонент** | **Дозировка** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **180 мг** | **%** | **360 мг** | **%** |
| *Действующее вещество:* | | | | |
| Микофенолат натрия  В пересчете на микофеноловую кислоту | 192,40 мг  180,00 мг | 34,98%  32,73% | 384,80 мг  360,00 мг | 34,98%  32,73% |
| *Вспомогательные вещества:* | | | | |
| Лактоза | 178,85 мг | 32,52% | 257,70 мг | 32,52% |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 110,00 мг | 20% | 220,00 мг | 20% |
| Кросповидон | 55,00 мг | 10% | 110,00 мг | 10% |
| Магния стеарат | 8,25 мг | 1,5% | 16,50 мг | 1,5% |
| Кремния диоксид коллоидный | 5,50 мг | 1,0% | 11,00 мг | 1,0% |
| **Масса ядра таблетки:** | **550,00 мг** | **100%** | **1100,00 мг** | **100%** |
| ***Оболочка:*** Акрил-из II 493z210004 (зеленый) [метакриловой кислоты сополимер типа С – 55,00%, тальк – 19,80%, титана диоксид – 12,32%, полоксамер 407 – 6,60%, кальция силикат – 4,00%, натрия гидрокарбонат – 1,10%, натрия лаурилсульфат – 0,5%, индигокармин – 0,49%, краситель железа оксид желтый – 0,19%] | 96,25 мг | 100% | - | **-** |
| ***Оболочка:*** Акрил-из II 493z210004 (оранжевый) [метакриловой кислоты сополимер типа С – 55,00%, тальк – 19,80%, титана диоксид – 12,14%, полоксамер 407 – 6,60%, кальция силикат – 4,00%, натрия гидрокарбонат – 1,10%, натрия лаурилсульфат – 0,5%, краситель железа оксид желтый – 0,53%; краситель солнечный закат желтый – 0,19%; краситель железа оксид красный – 0,14%] | - | - | 104,50 мг | 100% |
| **Масса таблетки, покрытой оболочкой:** | **646,25 мг** | **100%** | **1204,50 мг** | **100%** |

Как видно из таблицы, количественный состав препарата в дозировках 180 мг и 360 мг полностью пропорционален: микофенолата натрия – 34,98%, в пересчете на микофеноловую кислоту – 32,73%, лактозы – 32,52%, целлюлозы микрокристаллической– 20%, кросповидона – 10%, магния стеарата – 1,5%, кремния диоксида коллоидного – 1%. Коэффициент пропорциональности между дозировками 180 мг и 360 мг составляет 2.

**Результаты ТСКР, подтверждающие отсутствие необходимости в проведении дополнительного(-ых) исследования(-ий) биоэквивалентности *in vivo***

Согласно Правилам, для подтверждения применимости критериев биовейвера в отношении дозировки 180 мг препарата МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ, необходимо проведение надлежаще выполненных тестов сравнительной кинетики растворения, подтверждающих отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэквивалентности *in vivo.* Оптимальным является проведение ТСКР для дополнительной дозировки 180 мг в сравнении с биосерией дозировки 360 мг, излучавшейся в клиническом исследовании биоэквивалентности. Однако, в связи с тем, что исследование биоэквивалентности с применением дозировки 360 мг натощак проводилось в 2017 г., а также в связи со сменой производственной площадки, проведение ТСКР для дозировки 180 мг, выпускаемой на площадке АО «ОРТАТ», и биосерией дозировки 360 мг, выпускаемой на площадке ООО «Технология Лекарств», невозможно.

Тем не менее, программа биофармацевтических исследований препарата MKF-TL включала два исследования ТСКР дозировки 180 мг исследуемого препарата (выпущенного на каждой производственной площадке – ООО «Технология Лекарств» и АО «ОРТАТ») в сравнении с дозировкой 180 мг референтного препарата Майфортик®. По результатам обоих исследований показана эквивалентность кинетики растворения действующего вещества, что говорит о постоянстве качества исследуемого препарата после трансфера производственного процесса, а также указывает на высокую вероятность идентичности фармакокинетических свойств исследуемого и референтного препаратов. Результаты данных ТСКР представлены в разделе 7.2. Соответственно, имеющиеся результаты исследований ТСКР подтверждают отсутствие необходимости в проведении дополнительных исследований биоэквивалентности в отношении дозировки 180 мг.

## **9.3. Обоснование отсутствия необходимости в проведении исследования при однократном дозировании для дозировки 180 мг**

«По умолчанию» программа клинической разработки препарата с модифицированным высвобождением должна включать исследование биоэквивалентности с однократным дозированием натощак для меньшей дозировки. Однако, согласно п. 86 Приложения № 10 к Правилам, при должном обосновании допустимо непроведение исследования биоэквивалентности для меньшей дозировки.

Во-первых, микофеноловая кислота является препаратом II класса по системе биофармацевтической классификации, что означает высокую проницаемость и низкую растворимость. Это означает, что процесс всасывания является интенсивным и сопоставимым для обеих дозировок 180 мг и 360 мг, а препятствовать поступлению препарата в кровь может только низкая способность действующего вещества высвобождаться из ядра таблетки. Согласно результатам ТСКР, проведенных для дозировок 180 мг и 360 мг, в среде растворения фосфатный буферный раствор (единственная среда, в которой происходит высвобождение микофеноловой кислоты) более 85 действующего вещества переходило в раствор в течение 45 минут. Таким образом, высвобождение микофеноловой кислоты из таблеток является сопоставимым для дозировок 180 мг и 360 мг, существенные различия в биодоступности действующего вещества при применении дозировок 180 мг и 360 мг маловероятны.

Во-вторых, по результатам ТСКР, проведенных для препарата MKF-TL производства АО «ОРТАТ», для дозировок 180 мг и 360 мг наблюдалось крайне незначительное высвобождение микофеноловой кислоты (значимо ниже 1%) в средах растворения, имитирующих желудочный сок и ближние отделы тощей кишки. Это означает, что для дозировки 180 мг, как и для дозировки 360 мг, в условиях *in vivo* преждевременное высвобождение, и соответственно всасывание, действующего вещества происходить не будет. Данный вывод применим для дозировки 360 мг, так как для нее установлена биоэквивалентность в отношении референтного препарата Майфортик®. Так как высвобождение микофеноловой кислоты во всех средах растворения имеет аналогичный профиль для дозировки 180 мг препарата MKF-TL в сравнении с дозировкой 360 мг препарата MKF-TL, ожидается, что «поведение» препарата в дозировках 180 мг и 360 мг будет также аналогичным и в желудочно-кишечном тракте в условиях *in vivo*.

Отсроченное высвобождение микофеноловой кислоты, наступающее в кишечнике, но не при нахождении препарата в желудке, обеспечивается особым составом оболочки, содержащей в своем составе pH-чувствительные полимеры. Как видно из табл. 9-3, состав оболочки у дозировок 180 мг и 360 мг имеет высокую степень сходства. Имеются качественные и количественные (доли процента) различия только в составе красителей и крайне незначительные различия наблюдаются в количественном содержании титана диоксида (также доли процента). Качественное и количественное содержание (в процентном выражении) остальных компонентов оболочки идентично. Кроме того, общая масса оболочки для дозировок 180 мг и 360 мг отличается менее, чем на 10% (96,25 мг и 104,50 мг, соответственно), в результате чего количественное содержание вспомогательных веществ оболочки также является очень близким. Так, в составе оболочки обеих дозировок присутствует идентичный компонент, обеспечивающий кишечную растворимость -метакриловой кислоты сополимер типа С. Его процентное содержание идентично для дозировок 180 мг и 360 мг (составляет 55%), а в количественном отношении различие минимально: 52,94 мг для дозировки 180 мг и 57,48 мг для дозировки 360 мг, и маловероятно может оказать влияние на профиль высвобождения действующего вещества из данных дозировок в желудочно-кишечном тракте. Высока вероятность сопоставимого профиля высвобождения и поступления в кровь микофеноловой кислоты из ядра таблетки в дозировках 180 мг и 360 мг *in vivo*. Соответственно, проведения исследования биоэквивалентности в отношении меньшей дозировки 180 мг не требуется.

В-третьих, для препаратов с модифицированным высвобождением согласно п. 83 Приложения №10 к Правилам, если соблюдены критерии биовейвера для дополнительных дозировок лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и подтверждение биоэквивалентности проводится только для одной дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, необходимо выполнить следующий объем исследований:

а) если фармакокинетика референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением является линейной, для самой высокой дозировки воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо выполнить исследования с однократным и многократным дозированием;

б) если фармакокинетика референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением нелинейная - исследования необходимо проводить с дозировкой, обеспечивающей наибольшую чувствительность метода. Выбор для исследования меньшей дозировки лекарственного препарата может быть обоснован в целях обеспечения безопасности применения лекарственного препарата.

В разделе 9.2 приведены результаты изучения фармакокинетики микофеноловой кислоты в дозировках 180 мг и 360 мг, подтверждающие линейность фармакокинетики действующего вещества. Соответственно, проведения исследования биоэквивалентности в отношении меньшей дозировки 180 мг не требуется согласно п.83 Приложения №10 к Правилам.

Также имеется продукт-специфическое руководство FDA для микофеноловой кислоты в лекарственной форме таблетки с отсроченным высвобождением[[3]](#footnote-3). Согласно данному руководству, для регистрации дозировок 180 мг и 360 мг достаточно проведения двух исследований биоэквивалентности для дозировки 360 мг при однократном приеме: натощак и после еды. В отношении дозировки 180 мг применима процедура биовейвера, проведения клинических исследований не требуется.

Таким образом, проведение 2-х клинических исследований биоэквивалентности с применением дозировки 360 мг (натощак и после еды) и непроведение исследования биоэквивалентности для дозировки 180 мг с ее регистрацией по процедуре биовейвер допустимо при регистрации препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, как согласно Приложению №10 к Правилам, так и в соответствии с международными руководствами.

## **9.4. Обоснование отсутствия необходимости в проведении исследования с многократным дозированием**

Согласно п. 90 Приложения № 10 к Правилам, Исследования с многократным дозированием необходимо провести в случае, если в исследовании с однократным дозированием проведенным с наибольшей дозировкой исследуемого и референтного лекарственных препаратов, не подтверждено, что средняя AUC(0-t) после первой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов составляет более 90% средней AUC(0-∞) и ожидается большое накопление в организме действующего вещества (кумуляция). Кумуляция определяется как значение усредненной AUC(0-t) после первой дозы менее 90% усредненной AUC(0-∞). Во всех случаях возникновения накопления (кумуляции) требуется проведение исследования с многократным дозированием.

На момент подготовки настоящего плана проведено исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак:

- Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Микофеноловая кислота-ТЛ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (ООО «Технология Лекарств», Россия) и Майфортик®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) с участием здоровых добровольцев.

Отчет о данном исследовании представлен в составе регистрационного досье, краткое описание результатов данного исследования приводится в разделе 8 «Резюме по проведенным клиническим исследованиям».

Как видно из табл. 8-1, что кумуляции микофеноловой кислоты не наблюдается ни после приема исследуемого препарата (MKF-TL), ни после приема препарата сравнения (Майфортик®): отношение значения AUC(0-t) к значению AUC(0-∞) составляет 96,0% для исследуемого препарата MKF-TL и 95,4% для референтного препарата Майфортик®. Соответственно, выполняется условие для обоснования непроведения клинического исследования биоэквивалентности при многократном дозировании в соответствии с п. 90 Приложения № 10 к Правилам.

## **9.5. Описание дизайна планируемого клинического исследования биоэквивалентности для дозировки 360 после еды и его обоснование**

Учитывая вышесказанное, программа клинической разработки препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, в обязательном порядке включает проведение 2-х исследований биоэквивалентности:

- исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг, проводимое натощак у здоровых добровольцев;

- исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг, проводимое после приема очень жирной пищи у здоровых добровольцев.

На данный момент проведено исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак:

- Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Микофеноловая кислота-ТЛ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (ООО «Технология Лекарств», Россия) и Майфортик®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) с участием здоровых добровольцев.

Для регистрации препарата MKF-TL в соответствии с Приложением №10 Правил планируется проведение еще одного клинического исследования - исследования биоэквивалентности с однократным дозированием исследуемого препарата MKF-TL и референтного препарата Майфортик® в дозировке 360 мгпосле приема очень жирной пищи.

Согласно п.89 Приложения №10 к Правилам, Оценку однократно вводимой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак и после приема пищи проводят по одной из следующих схем:

а) выполнение четырехпериодного перекрестного исследования с 4 взаимодополняющими последовательностями 4 условий применения. Исследуемый и референтный лекарственные препараты необходимо оценить натощак, а также после приема пищи с высоким содержанием жиров в определенное время до приема лекарственного препарата;

б) выполнение 2 перекрестных исследований однократно вводимой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов. В первом исследовании необходимо сравнить исследуемый и референтный лекарственные препараты, принимаемые натощак. При этом исследуемый и референтный лекарственные препараты вводят в рамках 2 периодов и в 2 последовательностях применения. Во втором исследовании сравнивают исследуемый и референтный лекарственные препараты при приеме пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также с приемом исследуемого лекарственного препарата натощак, с целью получения данных о его биодоступности, характеризующих возможное влияние пищи;

в) выполнение 2 перекрестных исследований в 2 периодах и с 2 последовательностями применения исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Одно исследование необходимо провести натощак. Второе исследование необходимо провести после приема пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Так как исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг натощак уже проведено по схеме 2х2 (2 периода с 2-мя последовательностями приема), в случае препарата MKF-TL выполняется подпункт в) пункта 89, соответственно, исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг после приема очень жирной пищи также следует проводить по схеме 2х2. Однако, представляется более обоснованным проведение планируемого исследования по схеме 2х2х4 (4 периода с 2-мя последовательностями приема, репликативное исследование), так как микофеноловая кислота обладает высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических показателей. Ниже приводится обоснование проведение исследования с однократным дозированием в дозировке 360 мг после приема очень жирной пищи по схеме репликативного исследования.

При проведении исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг натощак, несмотря на высокую вариабельность фармакокинетических показателей микофеноловой кислоты, была применена схема 2х2, так как микофеноловая кислота является достаточно токсичным препаратом, и было неизвестно, будут ли 4 приема препарата хорошо переноситься добровольцами в случае применения репликативного дизайна. По итогам проведенного исследования установлено, что препараты MKF-TL и Майфортик® обладают аналогичными характеристиками переносимости и безопасности. Профили безопасности обоих препаратов были благоприятными. За время исследования не было зарегистрировано ни одного СНЯ или летального исхода. Количество зарегистрированных нежелательных явлений было невысоким. Учитывая тот факт, что значение показателя AUC микофеноловой кислоты не отличается после приема натощак и после приема очень жирной пищи, а значение показателя Cmax снижается на 33% после приема жирной пищи в сравнении с приемом натощак[[4]](#footnote-4), ожидается, что профиль безопасности микофеноловой кислоты в планируемом исследовании с однократным приемом в дозировке 360 мг после приема очень жирной пищи будет еще более благоприятным. Соответственно, 4 приема микофеноловой кислоты в составе исследуемого и референтного препаратов будут хорошо переноситься добровольцами и не будут представлять какой-либо угрозы для здоровья и благополучия добровольцев.

Согласно литературным данным, коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности микофеноловой кислоты практически в 2 раза выше при приеме после очень жирной пищи по сравнению с приемом натощак[[5]](#footnote-5):

- при приеме натощак в дозировке 360 мг значение CVintra для Cmax составило 42,6% (указано в отчете об исследовании биоэквивалентности), для AUC - 12,5%; (при пересчете значения по 90% ДИ в исследовании биоэквивалентности CV from CI программного пакета Power TOST);

- при приеме после очень жирной пищи в дозировке 360 мг значение CVintra для Cmax составило 79,2% (указано в отчете об исследовании биоэквивалентности), для AUC - 24,88% (при пересчете значения по 90% ДИ в исследовании биоэквивалентности CV from CI программного пакета Power TOST).

В собственном проведенном исследовании биоэквивалентности натощак в дозировке 360 мг значение CVintra для Cmax составило 24,52%, для AUC - 15,05%. Таким образом, собственные данные о вариабельности при приеме натощак несколько ниже, чем согласно литературным данным. При этом ожидается, что при приеме микофеноловой кислоты в дозировке 360 мг после очень жирной пищи в планируемом исследовании биоэквивалентности значение CVintra для Cmax и AUC также будет выше, чем при приеме натощак и составит более 30%, что является основанием для проведения исследования биоэквивалентности по схеме 2х2х4, чтобы подвергнуть действию препарата меньшее число добровольцев.

В случае применения дизайна 2х2 в планируемом исследовании биоэквивалентности потребуется включение значительного числа добровольцев, что вызывает этические вопросы, а также значительную нагрузку на работу исследовательского центра. Ниже представлен расчет размеры выборки для дизайна 2х2 и 2х2х4 с применением значений CVintra из литературных данных: 79,2% для Cmax и 24,88% для AUC.

**Расчет размера выборки для исследования с простым перекрестным дизайном (2х2):**

- дизайн исследования: 2x2 (перекрестный классический), логарифмированные данные (мультипликативная модель)

*Study design: 2x2 crossover*

*log-transformed data (multiplicative model)*

*alpha = 0.05, target power = 0.8*

*BE margins = 0.8 ... 1.25*

*True ratio = 0.95, CV = 0.792*

*Sample size (total)*

*n power*

*212 0.802874*

С учетом выбывания около 10% субъектов из исследования, потребуется включить около 234 добровольцев.

**Расчет размера выборки для исследования с репликативным дизайном (2х2х4):**

***Расчет размера выборки по показателю AUC***

- дизайн исследования: 2x2х4 (двойной перекрестный, репликативный), логарифмированные данные (мультипликативная модель)

*Study design: 2x2x4 (4 period full replicate)*

*log-transformed data (multiplicative model)*

*alpha = 0.05, target power = 0.8*

*BE margins = 0.8 ... 1.25*

*True ratio = 0.95, CV = 0.2488*

*Sample size (total)*

*n power*

*14 0.817475*

***Расчет размера выборки по показателю Cmax***

- дизайн исследования: 2x2х4 (двойной перекрестный, репликативный), логарифмированные данные (мультипликативная модель)

*scaled (widened) ABEL*

*Sample size estimation*

*(simulation based on ANOVA evaluation)*

*---------------------------------------------*

*Study design: 2x2x4 (4 period full replicate)*

*log-transformed data (multiplicative model)*

*1e+05 studies for each step simulated.*

*alpha = 0.05, target power = 0.8*

*CVw(T) = 0.792; CVw(R) = 0.792*

*True ratio = 0.95*

*ABE limits / PE constraint = 0.8 ... 1.25*

*EMA regulatory settings*

*- CVswitch = 0.3*

*- cap on scABEL if CVw(R) > 0.5*

*- regulatory constant = 0.76*

*- pe constraint applied*

*Samplesizesearch*

*n power*

*34 0.7789*

*36 0.8058*

С учетом выбывания около 10% субъектов из исследования, потребуется включить около 40 добровольцев.

Таким образом, применение репликативного дизайна для планируемого исследования однократного приема исследуемого и референтного препаратов в дозировке 360 мг после приема очень жирной пищи позволяет сократить необходимое число добровольцев более, чем в 5 раз. При этом число приемов исследуемого и референтного препарата каждым добровольцев увеличивается только в 2 раза в сравнении с дизайном 2х2. Учитывая благоприятный профиль безопасности микофеноловой кислоты в проведенном исследовании биоэквивалентности препарата MKF-TL и не менее благоприятный профиль безопасности в планируемом исследовании, для проведения последнего представляется обоснованным использовать схему 2х2х4.

## **9.6. Выводы**

Подводя итог, программа клинической разработки препарата MKF-TL, таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 180 мг и 360 мг, в обязательном порядке включает проведение 2-х исследований биоэквивалентности:

- исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг, проводимое натощак у здоровых добровольцев;

- исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг, проводимое после приема очень жирной пищи у здоровых добровольцев.

На данный момент проведено исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак:

- Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Микофеноловая кислота-ТЛ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (ООО «Технология Лекарств», Россия) и Майфортик®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 360 мг (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) с участием здоровых добровольцев.

Планируется проведение исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов в дозировке 360 мг после очень жирной пищи: открытое рандомизированное репликативное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев.

# **10. ПЛАН КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ**

## **10.1. Предрегистрацинные исследования**

**Таблица 10-1.** Программа предрегистрационной клинической разработки препарата DT-AXT.

| **Фаза исследования**  **(№ протокола)** | **Место проведения** | **Популяция**  **(N)** | **Дизайн исследования** | **Основные цели и конечные точки** | **Группы, режим и длительность терапии** | **Статус/**  **примерные сроки** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование биоэквивалентности натощак**  (№ 200916-MKF-TL-01) | Россия | Здоровые добровольцы  N = 84 (рандомизиро-ванных) | Одноцентровое, открытое, рандомизированное, простое перекрестное сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности | **Цели:**   * Установить биоэквивалентность препаратов MKF-TL (ООО «Технология Лекарств») и Майфортик® (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) при однократном пероральном приеме натощак здоровыми добровольцами.   **Ключевые конечные точки:**  ***Первичные конечные точки:***   * AUC (0-t); * Cmax.   ***Дополнительные (поисковые) конечные точки:***  *Фармакокинетики:*   * AUC(0-∞), остаточная площадь,, Tmax, T1/2, AUC (0-t)/ AUC(0-∞).   *Безопасности:*   * Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ; * Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0; * Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ. | **Исследуемые группы:**   * Группа 1 (последовательность TR); * Группа 2 (последовательность RT)   **Дозировка**: 360 мг  **Режим дозирования**: по 1 приему каждого препарата с интервалом 7 дней.  **Длительность основного периода оценки ФК:**  11 дней  **Длительность периода наблюдения:**  4 дня. | Завершено.  Подготовлен итоговый отчет от 13-июл-2017 г. |
| **Исследование биоэквивалентности после приема очень жирной пищи** | Россия | Здоровые добровольцы  N = 40 (рандомизиро-ванных) | Одноцентровое, открытое, рандомизированное, репликативное сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности | **Цели:**   * Установить биоэквивалентность препаратов MKF-TL (ООО «Технология Лекарств») и Майфортик® (Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария) при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами после стандартного завтрака с высоким содержанием жиров.   **Ключевые конечные точки:**  ***Первичные конечные точки:***   * AUC (0-t); * Cmax.   ***Дополнительные (поисковые) конечные точки:***  *Фармакокинетики:*   * AUC(0-∞), остаточная площадь,, Tmax, T1/2 и Кel.   *Безопасности:*   * Частота и тяжесть всех случаев НЯ и СНЯ; * Частота случаев НЯ 3 - 4 степени по CTCAE 5.0; * Частота и тяжесть всех случаев НР и СНР; * Частота случаев НР 3 - 4 степени по CTCAE 5.0; * Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании, связанные с НЯ/СНЯ и НР/СНР. | **Исследуемые группы:**   * Группа 1 (последовательность TRTR); * Группа 2 (последовательность RTRT)   **Дозировка**: 360 мг  **Режим дозирования**: по 2 приема каждого препарата с интервалом 7 дней.  **Длительность основного периода оценки ФК:**  25 дней  **Длительность периода наблюдения:**  14 дней. | Планируется, 2024 – 2025 г. |

## **10.2. Пострегистрационные исследования**

На момент подготовки настоящего плана не запланировано.

# **11. ПЛАН БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ *IN VITRO***

На момент подготовки настоящего плана дополнительных исследований не запланировано.

# **12. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. FDA. Draft Guidance on Axitinib. April 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Axitinib\_tab\_202324\_RC02-14.pdf
2. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2008
3. Guidance for industry. Statistical approaches to establishing bioequivalence. FDA. CDER. January, 2001.
4. FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations; March 2014.
5. CHMP. ЕМА. Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*
6. Методические указания МЗСР РФ «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» от 10.08.2004.
7. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
8. «Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 №323-ФЗ».
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения".
12. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).
13. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» 1964 года (в действующей редакции).

FDA. Draft guidance on mycophenolic acid. Revised Nov 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Mycophenolic%20Acid\_draft\_Oral%20tab%20DR\_RLD%2050791\_RC11-18.pdf

1. Agencia espanola de medicamentos y productos sanitarios. Public assessment report. Scientific discussion. Mycophenolic acid Accord Healthcare 180 mg and 360 mg gastro-resistant tablets. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/79535/IPE\_79535.pdf
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Майфортик®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=86d140fc-5ed5-4c74-9b61-3c5e419e041e

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №85  
   "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза". [↑](#footnote-ref-1)
2. Agencia espanola de medicamentos y productos sanitarios. Public assessment report. Scientific discussion. Mycophenolic acid Accord Healthcare 180 mg and 360 mg gastro-resistant tablets. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/79535/IPE\_79535.pdf [↑](#footnote-ref-2)
3. FDA. Draft guidance on mycophenolic acid. Revised Nov 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Mycophenolic%20Acid\_draft\_Oral%20tab%20DR\_RLD%2050791\_RC11-18.pdf [↑](#footnote-ref-3)
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Майфортик®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=86d140fc-5ed5-4c74-9b61-3c5e419e041e [↑](#footnote-ref-4)
5. Agencia espanola de medicamentos y productos sanitarios. Public assessment report. Scientific discussion. Mycophenolic acid Accord Healthcare 180 mg and 360 mg gastro-resistant tablets. URL: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/79535/IPE\_79535.pdf [↑](#footnote-ref-5)