

РЕКОМЕНДАЦИЯ КОЛЛЕГИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ
2 сентября 2019 г. № 25
г. Москва

**О Руководстве по доклинической и клинической
разработке комбинированных лекарственных
препаратов**

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза для устранения различий в требованиях, предъявляемых к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов, формировании регистрационного досье на комбинированный лекарственный препарат, проведении экспертизы соответствующих документов, а также при регистрации и внесении изменений в регистрационное досье на комбинированный лекарственный препарат применять Руководство по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов согласно приложению.

При этом исходить из того, что в случае, если реализация положений указанного Руководства осуществляется в соответствии с актами Евразийской экономической комиссии, применение таких положений осуществляется с даты вступления в силу соответствующих актов.

**Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии**

Т.Саркисян

Приложение
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 2 сентября 2019 г. № 25

**РУКОВОДСТВО
по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных
препаратов**

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство описывает подходы к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций действующих веществ, фиксированных дозированных комбинаций действующих веществ), содержащих 2 или более действующих вещества в одной лекарственной форме. Действующие вещества могут входить в состав зарегистрированных комбинированных лекарственных препаратов или могут быть новыми. Настоящее Руководство содержит указания по доклинической и клинической разработке фиксированных комбинаций лекарственных средств с учетом их предполагаемого показания (показаний) к применению.

2. Разработка программы доклинических исследований комбинированных лекарственных препаратов будет различаться в зависимости от характеристик отдельных



действующих веществ, существующего доклинического и клинического опыта применения отдельных компонентов комбинации действующих веществ и их сочетанного применения, а также от предполагаемого клинического применения комбинированных лекарственных препаратов. При отсутствии опыта клинического применения комбинированного лекарственного препарата, даже если отдельные его компоненты хорошо изучены, следует провести дополнительные (связующие) доклинические исследования, касающиеся ожидаемых и всех потенциальных непредвиденных фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических взаимодействий.

3. Для любого доклинического исследования комбинированных лекарственных препаратов выбор дозы основывается на оценке межвидовых различий в фармакокинетике, а также на фармакодинамике для того, чтобы максимально охватить клиническую ситуацию как с точки зрения системного воздействия (экспозиции) отдельных компонентов комбинации лекарственных средств, так и относительно фармакодинамических эффектов, не допуская при этом развития у животных неклинических эффектов высоких доз, которые могут быть нерелевантными для оценки безопасности комбинированного лекарственного препарата для человека.

4. Комбинированные лекарственные препараты применяются в ряде случаев с целью улучшения клинических исходов у пациентов. Комбинированные лекарственные препараты по сравнению с монотерапией имеют следующие преимущества:

комбинация действующих веществ улучшает ответ у лиц с недостаточным ответом на монотерапию, обладает большим эффектом и (или) позволяет быстрее его достигнуть;

комбинация действующих веществ увеличивает безопасность в связи с протективной активностью одного действующего вещества в отношении рисков применения другого действующего вещества, а также в связи с комбинированием доз, являющихся субтерапевтическими в монотерапии.

5. Комбинированные лекарственные препараты способны упростить процедуру их приема пациентом, если комбинация действующих веществ уже признана обладающей заявленными терапевтическими характеристиками. Комбинированный лекарственный препарат также может быть разработан *de novo* для применения с новыми терапевтическими целями по сравнению с монокомпонентными лекарственными препаратами.

6. Основной целью доклинических исследований является получение информации по дальнейшей клинической разработке комбинированного лекарственного препарата для установления характеристик совместно применяемых действующих веществ в отношении их потенциальных аддитивных, синергистических, потенцирующих или антагонистических эффектов с точки зрения фармакологических, фармакокинетических или токсикологических свойств разрабатываемой комбинации. Кроме того, указанные исследования могут установить наличие присущей исключительно данной комбинации токсичности, ранее не проявлявшейся при применении по отдельности какого-либо из компонентов комбинации.

7. Клиническая разработка комбинированных лекарственных препаратов проводится исходя из конкретной клинической задачи (актуальных потребностей практической медицины). Кроме того, особое внимание следует уделить определению величины дозы каждого действующего вещества в составе фиксированной комбинации лекарственных средств. Каждый вариант соотношения доз действующих веществ в составе комбинированного лекарственного препарата выбирается исходя из его научной обоснованности и клинической значимости.

II. Область применения

8. Настоящее Руководство содержит указания по стратегии разработки, доклиническому и клиническому изучению комбинированного лекарственного препарата, которые должны быть учтены при его разработке и подготовке его регистрационного досье

в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

Программу разработки каждого комбинированного лекарственного препарата следует планировать с учетом требований, предъявляемых к конкретной терапевтической области его применения.

9. Настоящее Руководство применяется в отношении комбинированных лекарственных препаратов, состоящих из химически идентифицированных веществ (соединений), биологических веществ или растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья), лекарственных растительных препаратов. Изложенные в настоящем Руководстве научные принципы также применимы для некомбинированных лекарственных препаратов в случае, если их действующее вещество относится к химическим соединениям и подвергается диссоциации в условиях *in vivo* с образованием 2 или более действующих веществ.

10. Настоящее Руководство не применяется в отношении наборов лекарственных препаратов (например, если входящие в состав лекарственного препарата действующие вещества выпускаются в отдельных лекарственных формах, но продаются в единой первичной или вторичной лекарственной упаковке). Положения настоящего Руководства не применяются к вакцинам.

11. Настоящее Руководство следует рассматривать в совокупности с другими актами Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.

Настоящее Руководство связано с частями I и II приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Правила проведения исследований биоэквивалентности), Руководством по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 г. № 2), Руководством по подбору дозы лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 марта 2019 г. № 8).

12. Вид заявлений о регистрации комбинированных лекарственных препаратов выбирается заявителем в зависимости от особенностей действующих веществ, находящихся в комбинации, и выбранного подхода к разработке комбинированных лекарственных препаратов.

13. Регистрационное досье комбинированных лекарственных препаратов составляется в соответствии с требованиями к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа), установленными приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы.

III. Доклинические данные, входящие в регистрационное досье комбинированных лекарственных препаратов

14. Объем и дизайн доклинических исследований, выполняемых при разработке комбинированного лекарственного препарата, зависит от имеющихся данных об отдельных действующих веществах, включаемых в комбинацию, а также от предполагаемого показания (показаний) к применению комбинированного лекарственного препарата. Возможно несколько видов комбинаций действующих веществ в составе комбинированного лекарственного препарата:

а) вариант 1 – комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации действующих веществ, зарегистрированных хотя бы в одном из государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-член) в виде монокомпонентных лекарственных препаратов и применявшихся в данной комбинации в мировой клинической практике в виде зарегистрированных лекарственных препаратов;

б) вариант 2 – комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации действующих веществ, зарегистрированных хотя бы в одном из государств-членов в качестве монокомпонентных лекарственных препаратов, но не применявшихся в данной комбинации в мировой клинической практике в виде зарегистрированных лекарственных препаратов;

в) вариант 3 – комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации действующих веществ, состоящий из одного или более новых действующих веществ, ранее не зарегистрированных ни в одном из государств-членов в качестве монокомпонентных или комбинированных лекарственных препаратов, и не применявшихся в мировой клинической практике в виде зарегистрированных лекарственных препаратов, представляющий собой:

комбинацию нового действующего вещества с одним или более разрешенным (хорошо изученным) действующим веществом;

комбинацию из двух и более новых действующих веществ.

1. Планирование доклинических исследований комбинированного лекарственного препарата

Вариант 1

15. Если разрабатываемый комбинированный лекарственный препарат содержит соединения, по которым накоплен достаточный опыт их самостоятельного и совместного медицинского применения, исследования безопасности на животных, как правило, не проводятся. Если комбинация действующих веществ содержит соединения тех же классов, что и соединения, входящие в состав хорошо изученных комбинаций, по которым накоплен значительный клинический опыт и между которыми отсутствуют фармакокинетические взаимодействия, дополнительные доклинические исследования могут не проводиться. В этом случае в регистрационном досье комбинированного лекарственного препарата следует представить соответствующие обоснования.

Однако в некоторых случаях проведение определенных доклинических исследований может потребоваться (например, если для комбинации не выполняются условия, предусмотренные руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемым Евразийской экономической комиссией).

Вариант 2

16. В отношении лекарственного препарата, представляющего собой комбинацию зарегистрированных действующих веществ, не одобренную уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов в качестве комбинированной терапии (даже если данные по безопасности и эффективности отдельных действующих веществ достаточны для осуществления регистрации монокомпонентных лекарственных препаратов), следует рассмотреть ожидаемые и потенциально непредвиденные (нежелательные) взаимодействия этих действующих веществ. При этом под зарегистрированным действующим веществом понимается действующее вещество, входящее в состав зарегистрированного лекарственного препарата. Понятие «зарегистрированный» применяется в отношении как факта регистрации лекарственного препарата с данным действующим веществом, так факта и регистрации условий его применения, включая показания к применению, дозы, режим дозирования, длительность применения, целевые популяции и другие важные клинические характеристики.

Если основанием для фармацевтической разработки комбинации действующих веществ послужили возможные фармакодинамические взаимодействия, следует подтвердить наличие таких взаимодействий экспериментально. Соответствующие

доклинические исследования могут использоваться для подтверждения правильности концепции фармацевтической разработки комбинированного лекарственного препарата. Фармакодинамические данные о комбинации действующих веществ могут использоваться при оценке непредвиденных (нежелательных) взаимодействий.

17. При необходимости следует провести доклинические (*in vitro* или *in vivo*) или клинические исследования фармакокинетических взаимодействий комбинированного лекарственного препарата. При наличии фармакокинетических данных для отдельных действующих веществ, в достаточной степени охарактеризованных на животных (включая их влияние на профиль индукции и ингибирования ферментов и лекарственные взаимодействия этих действующих веществ), дополнительные отчеты о доклинических фармакокинетических взаимодействиях в регистрационное досье комбинированного лекарственного препарата не включаются.

18. Если основанием для фармацевтической разработки комбинации действующих веществ является фармакокинетическое взаимодействие между действующими веществами, его наличие следует экспериментально подтвердить. Соответствующие доклинические исследования могут использоваться для подтверждения правильности концепции фармацевтической разработки комбинированного лекарственного препарата.

19. Для оценки безопасности комбинированного лекарственного препарата проводятся исследования фармакологической безопасности и токсикологические исследования. Необходимость исследований комбинации действующих веществ зависит от вида ожидаемых взаимодействий между компонентами и диапазона концентраций и системного воздействия (экспозиции), изученных в ранее проведенных исследованиях отдельных компонентов. Если системное воздействие (экспозиция), ожидаемое при применении комбинированного лекарственного препарата, в ранее проведенных исследованиях изучено недостаточно, и если органы-мишени комбинируемых в лекарственном препарате действующих веществ совпадают или эти действующие вещества принадлежат к классу соединений, вызывающих определенные виды токсичности следует провести дополнительные исследования. В целях обеспечения безопасного медицинского применения и выявления потенциальных взаимодействий комбинированных лекарственных препаратов допускается изучать токсикологический профиль комбинации в связующих доклинических исследованиях. В такие связующие исследования, помимо стандартной токсикологической оценки, включаются специальные конечные точки, направленные на изучение вопросов безопасности, обусловленных свойствами (фармакологическими, токсикологическими) отдельных соединений. Если удастся достигнуть достаточного системного воздействия (экспозиции), в связующие токсикологические исследования также допускается включить выявленные значимые конечные точки фармакологической безопасности. Кроме того, в зависимости от свойств отдельных компонентов комбинации в регистрационном досье комбинированного лекарственного препарата следует включить отчеты о специальных исследованиях и (или) исследованиях механизма действия (в том числе, выполненных в условиях *in vitro*) (например, в целях изучения иммунотоксичности или риска развития зависимости).

Вариант 3

20. В отношении новых действующих веществ, разработанных для включения в состав комбинированного лекарственного препарата или применения этих действующих веществ в составе комбинированной терапии, возможны 2 подхода:

выполнение полной программы доклинической разработки комбинированного лекарственного препарата, включающей в себя, в том числе изучение каждого из компонентов как нового действующего вещества, а также дополнительные связующие исследования комбинации, учитывая положения, предусмотренные настоящим Руководством;

выполнение расширенной программы доклинической разработки комбинированного лекарственного препарата с ограниченным комплексом исследований каждого из компонентов как нового действующего вещества.

При выборе любого из указанных подходов в регистрационном досье комбинированного лекарственного препарата следует включить обоснование выбранного варианта фармацевтической разработки и отразить в нем выполнение требований к объему фармацевтической разработки.

2. Выбор дозы

21. Доклинические исследования следует спланировать таким образом, чтобы диапазон системного воздействия (экспозиции) охватывал ожидаемый клинический режим дозирования, избегая при этом высокодозных доклинических эффектов, которые не значимы для оценки безопасности лекарственного препарата для человека. Дозы для доклинических исследований следует подобрать таким образом, чтобы они включали в себя различные соотношения действующих веществ предлагаемых для клинических исследований и позволяли безопасно применять эти соотношения действующих веществ, даже если по окончании всего цикла исследований для составления регистрационного досье и регистрации комбинированного лекарственного препарата будет выбрана только одна из комбинаций действующих веществ. Если установлены выраженные межвидовые различия в фармакокинетических или фармакодинамических профилях действующих веществ, то при переходе к клиническим исследованиям может возникнуть необходимость исключить из клинического исследования какие-либо соотношения дозировок комбинации действующих веществ. В этом случае может потребоваться скорректировать соотношения дозировок действующего вещества в составе комбинированного лекарственного препарата или режим дозирования этого комбинированного лекарственного препарата, чтобы достигнуть необходимого системного воздействия (экспозиции) и избежать возникновения излишних фармакодинамических эффектов у животных, маскирующих эффекты, значимые для оценки безопасности для человека.

3. Выбор видов животных

22. Для исследования общетоксических свойств, как правило, достаточно одного вида животных. Следует научно обосновать выбор вида животных для доклинических исследований всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата с учетом их фармакодинамических эффектов, фармакокинетики, метаболизма, органов-мишеней и чувствительности вида животных к токсическому воздействию компонентов комбинации действующих веществ.

4. Исследования фармакологической безопасности

23. Необходимость проведения исследований фармакологической безопасности комбинированного лекарственного препарата зависит от вида ожидаемых взаимодействий между компонентами комбинации действующих веществ.

При планировании исследований фармакологической безопасности комбинации действующих веществ следует учитывать концентрации и системное воздействие (экспозицию), и действующих веществ, которые были изучены в рамках ранее проведенных исследований с отдельными компонентами комбинации действующих веществ. До начала проведения клинических исследований комбинации действующих веществ может потребоваться проведение отдельных, направленных на изучение специальных конечных точек доклинических исследований фармакологической безопасности каждого из действующих веществ, входящих в комбинацию (например, изучение влияния каждого из компонентов комбинации действующих веществ на потенциальные органы-мишени).

5. Исследования общетоксических свойств комбинации действующих веществ

24. В отношении комбинированного лекарственного препарата, содержащего зарегистрированные действующие вещества и предназначенного для долгосрочного применения, проводят исследование токсичности при повторном (многократном) введении комбинированного лекарственного препарата в течение 3 месяцев одному подходящему виду животных, подтвержденное токсикокинетическими данными в случае отсутствия опыта одновременного применения действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата. Необходимость проведения исследований с большей продолжительностью введения или исследований на дополнительных видах животных зависит от того:

какие эффекты комбинации действующих веществ были обнаружены по сравнению с эффектами получаемыми при введении каждого из действующих веществ по отдельности; какие фармакодинамические и (или) фармакокинетические взаимодействия ожидаются для данной комбинации действующих веществ.

При сложном фармакодинамическом профиле и (или) профиле безопасности (например, влияние действующего вещества на множество рецепторов или сигнальных каскадов) или ограниченного клинического опыта применения какого-либо из компонентов комбинации следует провести дополнительные исследования (в том числе, выполненные в условиях *in vitro* с целью изучения специальных конечных точек). В случае если предполагаемое клиническое применение комбинированного лекарственного препарата непродолжительно, допускается ограничиться проведением исследований с менее продолжительным введением такого препарата. В зависимости от фармакологического и токсикологического профилей отдельных компонентов комбинации действующих веществ в дополнение к стандартным параметрам оценки клинического исследования рекомендуется осуществлять сбор данных о специальных конечных точках. При планировании исследований рекомендуется выбирать гибкий дизайн исследований с возможностью проведения сравнения общетоксических свойств комбинации действующих веществ со свойствами отдельных ее компонентов. В случае если не имеется полных сведений об общетоксическом действии отдельных компонентов комбинации действующих веществ, рекомендуется при проведении связующих исследований предусмотреть группу (группы) сравнения с воздействием отдельных компонентов комбинации действующих веществ.

6. Генотоксичность комбинации действующих веществ

25. В отношении комбинированных лекарственных препаратов, содержащих негенотоксичные вещества, исследования генотоксичности комбинации действующих веществ не проводятся. В случае если имеется риск наличия генотоксического действия у одного из веществ комбинации, следует провести дальнейшую оценку генотоксичности комбинации действующих веществ (например, с целью выявления возможности потенцирования генотоксического эффекта этого вещества другими компонентами комбинации). План исследований комбинации следует рассматривать в индивидуальном порядке исходя из сложившейся ситуации с учетом имеющихся научных данных о действии на организм человека компонентов комбинации и вероятности потенцирования генотоксического действия, которые могут повлиять на итоговую оценку соотношения «польза – риск» для комбинации с точки зрения предполагаемого клинического показания к применению.

7. Канцерогенность комбинации действующих веществ

26. На основании имеющихся данных об отдельных компонентах комбинации действующих веществ необходимо изучить канцерогенный потенциал комбинации. В

случае если комбинированный лекарственный препарат содержит соединения, рассматриваемые в качестве неканцерогенных, исследования канцерогенности комбинации не проводятся. В случае если имеются сведения о возможной канцерогенности в отношении какого-либо из компонентов комбинации, необходимо тщательно оценить возможность увеличения такого риска вследствие взаимодействия этого компонента комбинации действующих веществ с другими компонентами такой комбинации. С целью получения дополнительных данных, необходимых для оценки выявленного риска рекомендуется включить соответствующие конечные точки, например, пролиферацию клеток, в связующие исследования токсичности с многократным введением.

27. Как и при проведении общетоксических исследований, если имеющихся данных недостаточно, рекомендуется включить в исследование дополнительные группы сравнения с отдельными компонентами комбинации.

28. Если комбинация содержит одно новое действующее вещество, в исследования ее канцерогенности следует включить дополнительные группы животных, которые будут получать изучаемую комбинацию действующих веществ. Изменения стандартного подхода к изучению канцерогенности, описанные в пунктах 26, 27 настоящего Руководства следует рассматривать в индивидуальном порядке, при этом при изучении канцерогенности следует применять подход, описанный в пункте 25 настоящего Руководства.

8. Исследование репродуктивной токсичности комбинации действующих веществ

29. В случае если отдельные компоненты комбинированного лекарственного препарата ранее были должным образом изучены в доклинических исследованиях и их профили репродуктивной токсичности в достаточной степени охарактеризованы, то дополнительные исследования репродуктивной токсичности комбинированного лекарственного препарата допускается не проводить. В этом случае отказ от проведения исследований репродуктивной токсичности следует обосновать с учетом характеристик и свойств отдельных компонентов комбинированного лекарственного препарата и их потенциального взаимодействия.

9. Сроки проведения доклинических исследований комбинации действующих веществ

30. При выборе сроков проведения исследований комбинации в зависимости от этапа клинической разработки следует руководствоваться принципами, изложенными в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов и в случае отклонений от них в составе регистрационного досье следует представить обоснование таких отклонений.

IV. Клинические данные, входящие в состав регистрационных досье комбинированных лекарственных препаратов

31. Клиническая разработка комбинированных лекарственных препаратов должна соответствовать цели их последующего применения. Необходимо подробно проанализировать обоснованность дозировок каждого действующего вещества комбинированного лекарственного препарата, каждая комбинация дозировок должна быть научно обоснованной и клинически значимой. Предлагаемая комбинация дозировок действующих веществ должна всегда основываться на валидных терапевтических принципах. Кроме того, следует учитывать совокупный профиль безопасности и совокупный профиль эффективности всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата.

32. Настоящий раздел содержит рекомендации по выработке стратегии клинической разработки комбинированного лекарственного препарата. Положения настоящего раздела распространяются главным образом на небольшие молекулы независимо от пути их введения и формы доставки в организм человека (немедленное и модифицированное высвобождение). Положения настоящего раздела также применимы для:

биологических лекарственных препаратов;

некомбинированных лекарственных препаратов в случае если их действующее вещество относится к химическим соединениям, которое подвергается диссоциации в условиях *in vivo* с образованием 2 или более действующих веществ.

Положения настоящего раздела не применяются к монокомпонентным лекарственным препаратам, содержащим действующее вещество, которое является единой молекулой, влияющей на несколько фармакологических мишеней (то есть проявляющей аффинность к нескольким рецепторам, участвующим в возникновении требуемого терапевтического эффекта).

33. В настоящем разделе рассматривается разработка комбинированных лекарственных препаратов, состоящих из 2 действующих веществ. Вместе с тем в отношении комбинированных лекарственных препаратов, содержащих 3 или более действующих веществ, следует также руководствоваться положениями, изложенными в настоящем разделе.

34. Положения настоящего Руководства не распространяются на клиническую разработку фиксированных комбинаций лекарственных растительных препаратов и комбинаций витаминов, микро- и макроэлементов и минералов.

35. Основными требованиями, предъявляемыми к клиническим данным о каждом комбинированном лекарственном препарате, являются:

а) фармакологическое и медицинское обоснование создания комбинации;

б) получение доказательств значимого вклада всех действующих веществ в общий терапевтический эффект (с точки зрения обеспечения безопасности и (или) эффективности комбинации действующих веществ) и положительного соотношения «польза – риск» комбинации действующих веществ при ее применении по целевому показанию;

в) подтверждение того, что результаты, основанные на комбинированном введении отдельных действующих веществ, применимы для комбинированного лекарственного препарата, заявленного к регистрации.

36. Заявителям в регистрационное досье комбинированного лекарственного препарата следует включить фармакологическое и медицинское обоснование создания конкретной комбинации действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, и планируемого терапевтического показания к применению комбинированного лекарственного препарата. В обосновании также учитывается режим дозирования, в том числе частота и схема дозирования действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата. Частью обоснования создания комбинированных лекарственных препаратов может служить оптимизация применения лекарственного препарата с точки зрения изменения количества вводимых доз лекарственного препарата, повышения приверженности пациентов к его приему, упрощения режима приема лекарственного препарата для медицинских работников при осуществлении терапевтического вмешательства, предусматривающего применение нескольких действующих веществ. Подобное упрощение терапии само по себе является недостаточным для полного обоснования создания комбинированного лекарственного препарата. Комбинированное применение действующих веществ должно улучшать соотношение «польза – риск» за счет повышения эффективности и (или) улучшения безопасности комбинированного лекарственного препарата по сравнению с применением каждого из компонентов комбинации действующих веществ в отдельности.

37. Следует обосновать применение всех действующих веществ по заявленному показанию к применению комбинированного лекарственного препарата. Не следует

создавать комбинированные лекарственные препараты, направленные на лечение невзаимосвязанных форм патологии (заболеваний) и не имеющие соответствующего терапевтического обоснования их совместного применения. При затруднениях в процессе клинической разработки комбинированных лекарственных препаратов заявителю следует обращаться за научной консультацией к уполномоченным органам (экспертным организациям) государств-членов в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы.

38. Каждый комбинированный лекарственный препарат требует оценки потенциальных клинических преимуществ комбинированной терапии по отношению к монотерапии, с целью установления его соответствия требованиям, предъявляемым к эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В отчете о клиническом исследовании следует обосновать, что преимущества комбинированной терапии превышают ее такие потенциальные недостатки, как появление или усиление нежелательных реакций, невозможность обеспечения удобного приема комбинированного лекарственного препарата для всех категорий пациентов.

Доказательная база клинических данных о комбинированных лекарственных препаратах

39. Доказательная база клинических данных о комбинированных лекарственных препаратах для установления вклада каждого из компонентов фиксированной комбинации в общую эффективность и положительное соотношение «польза – риск» должна позволять:

а) определить популяцию, нуждающуюся в комбинированном лекарственном препарате (с учетом соответствия этой целевой популяции виду комбинированной терапии);

б) подтвердить, что каждое действующее вещество вносит вклад в общую эффективность и (или) влияет на соотношение «польза – риск». При этом следует принимать во внимание аддитивные или синергистические эффекты комбинации действующих веществ, и то, что в случае синергизма отдельные компоненты комбинации действующих веществ могут не обладать собственной фармакологической эффективностью или обладать минимальной фармакологической эффективностью.

40. Доказательная база клинических данных о комбинированных лекарственных препаратах может состоять из специально спланированных клинических исследований, проведенных с использованием комбинированного лекарственного препарата, и (или) клинических исследований, проведенных при комбинированном применении отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов, данных анализа научной литературы о применении комбинации или представлять собой сочетание собственных клинических исследований и данных анализа научной литературы.

41. При клинической разработке комбинированного лекарственного препарата возможны 3 терапевтических сценария, требующие представления разных видов доказательств общей эффективности и положительного соотношения «польза – риск»:

а) терапевтический сценарий 1 – комбинированный лекарственный препарат, разрабатываемый с целью получения дополнительного эффекта у пациентов, недостаточно отвечающих на применение одного или нескольких монокомпонентных лекарственных препаратов (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства);

б) терапевтический сценарий 2 – комбинированный лекарственный препарат, разрабатываемый с целью замены сочетанного приема монокомпонентных лекарственных препаратов, позволяющих в достаточной степени контролировать состояние пациента (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства);

в) терапевтический сценарий 3 – комбинированный лекарственный препарат, разрабатываемый с целью первичной комбинированной терапии пациентов, ранее не

получавших лечения ни одним из компонентов комбинации (подраздел 3 раздела V настоящего Руководства).

42. При оценке доказательной базы клинических данных о комбинированном лекарственном препарате дополнительным требованием является необходимость подтверждения значимости полученных данных для действующих веществ комбинации в условиях их применения в качестве комбинированного лекарственного препарата. В случае если доказательная база получена путем изучения применения комбинации отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов без непосредственного использования комбинированного лекарственного препарата, выполнение данного требования следует обеспечить путем проведения связующих исследований (анализа связующих данных). В подразделе 9 раздела V настоящего Руководства изложены общие указания по принципам экстраполяции результатов связующих исследований (анализа связующих данных), проведенных при сочетанном применении монокомпонентных лекарственных препаратов на комбинированный лекарственный препарат.

Связующие исследования (анализ связующих данных) путем проведения исследований биоэквивалентности должны подтверждать схожее фармакокинетическое поведение компонентов комбинации. Это позволяет экстраполировать данные, полученные при сочетанном применении монокомпонентных лекарственных препаратов, на применение комбинированного лекарственного препарата.

43. При изучении комбинированного лекарственного препарата, действующие вещества которого не создают системного воздействия (экспозиции), следует руководствоваться положениями Руководства по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11), а также требованиями к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

V. Планирование проведения клинических исследований комбинированных лекарственных препаратов для различных терапевтических сценариев

44. При планировании проведения клинических исследований комбинированных лекарственных препаратов следует исходить из того, что клинические данные должны подтверждать положительное соотношение «польза – риск» комбинации действующих веществ всех разработанных комбинаций доз и дозировок комбинированного лекарственного препарата.

1. Терапевтический сценарий 1 («add-on показание»)

45. При данном сценарии комбинированный лекарственный препарат предназначен для пациентов, недостаточно отвечающих на текущую терапию одним или более действующими веществами комбинированного лекарственного препарата. В целом этот сценарий предполагает исследование пациентов, подвергшихся лечению оптимальной дозой комбинированного лекарственного препарата в течение достаточно продолжительного времени и удовлетворительно не ответивших на лечение.

Планирование проведения фармакокинетических исследований

46. Следует подробно изучить и охарактеризовать фармакокинетику отдельных действующих веществ комбинированного лекарственного препарата.

47. Исследование лекарственных взаимодействий действующих веществ комбинированного лекарственного препарата следует проводить только в случае если наличие или отсутствие такого фармакокинетического взаимодействия нельзя установить с

помощью других доказательств (данных исследования *in vitro*, анализа данных о модельных исследованиях отдельных компонентов комбинации действующих веществ; использования результатов других опубликованных клинических исследований). Исследование лекарственного взаимодействия допускается не проводить в случае если установлено, что комбинированное применение действующих веществ не имеет важных последствий для клинической безопасности такого лекарственного препарата.

48. Следует проанализировать влияние комбинированного лекарственного препарата на фармакокинетику каждого из действующих веществ у уязвимой популяции (пациентов с почечной недостаточностью, пожилых и др.). Такой анализ можно выполнить с помощью изучения популяционной фармакокинетики в рамках исследований безопасности (эффективности) применения комбинированного лекарственного препарата. Специальное исследование или анализ комбинации у уязвимой популяции допускается не проводить, в случае если исследования *in vitro*, анализ модельных данных (данных о моделировании в рамках биофармацевтического эксперимента) и (или) клинические данные подтверждают отсутствие фармакокинетического взаимодействия между компонентами комбинации действующих веществ.

49. Наличие или отсутствие исследований лекарственных взаимодействий комбинированного лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами у человека следует должным образом обосновать, с учетом потенциального влияния комбинированного лекарственного препарата на другие одновременно применяемые лекарственные препараты, особенно если комбинированный лекарственный препарат содержит компонент, который изменяет фармакокинетику других действующих веществ (ингибитор или индуктор метаболизма лекарств или транспортеров лекарств).

Планирование проведения фармакодинамических исследований

50. Фармакодинамические данные являются ценными для понимания фармакологического взаимодействия действующих веществ комбинированного лекарственного препарата. С помощью факторного дизайна клинических исследований можно подтвердить аддитивные фармакологические эффекты или синергизм предлагаемых комбинаций действующих веществ, особенно при наличии разных эффективных доз отдельных действующих веществ. Исследование с факторным дизайном по фармакодинамическим конечным точкам, включающим в себя все комбинации доз комбинированного лекарственного препарата, способно сократить количество этапов подбора режима дозирования в исследованиях у пациентов с недостаточным ответом, например, пропуск определенных этапов подбора режима дозирования в исследованиях клинической эффективности и безопасности. В случае если у пациентов изучено достаточное число режимов дозирования комбинированного лекарственного препарата, эти данные могут служить терапевтическим основанием выбора режима дозирования комбинированного лекарственного препарата при исследовании его клинической эффективности (безопасности).

Планирование проведения исследований клинической эффективности (безопасности)

51. Для подтверждения того, что комбинированный лекарственный препарат обладает большей эффективностью по сравнению с соответствующими отдельными действующими веществами монокомпонентных лекарственных препаратов, следует провести рандомизированные контролируемые исследования такого комбинированного лекарственного препарата для подтверждения превосходства у недостаточно отвечающих пациентов на одно (или более) действующее вещество комбинированного лекарственного препарата. Гипотезу о превосходстве или «добавленной эффективности» допускается

выдвигать только по отношению к действующим веществам, у которых подтверждено отсутствие достаточного ответа пациентов. Обычный подход состоит в том, что пациенты, недостаточно отвечающие на препарат А, рандомизируются для получения препарата В или плацебо в дополнение к продолжению применения препарата А и наоборот. В случае наличия научных клинических руководств (рекомендаций по оказанию медицинской помощи) предписывающих использование в качестве первоначальной терапии только одного из монокомпонентных лекарственных препаратов (например, препарата А или препарата В), то достаточно сравнить комбинированный лекарственный препарат (препарат АВ) с приемом только такого монокомпонентного лекарственного препарата (например, сравнение препарата АВ только с препаратом А или с препаратом В), включенного в стандарты лечения. При планировании проведения таких клинических исследований необходимо помнить, что в этом случае недостаточный ответ на препарат А или препарат В (в зависимости от того, какой именно препарат использован для сравнения) приведет к ограничению показаний к применению комбинированного лекарственного препарата, несмотря на его эффективность. При планировании клинического исследования в случае если установлены принятые суррогатные конечные точки или промежуточные исходы терапии эти суррогатные конечные точки и промежуточные исходы терапии иногда допускается использовать в клиническом исследовании взамен конечных точек клинического исхода. В определенных терапевтических областях может возникнуть необходимость (или может оказаться целесообразным) сравнить комбинацию действующих веществ с устоявшимся стандартом помощи. Такой лекарственный препарат в этом случае будет принадлежать тому же терапевтическому классу, что и препарат А или препарат В, с установленными аналогичными функциональными характеристиками для обеспечения возможности количественного определения добавляемого эффекта 2 действующего вещества, его применение следует обосновать соответствующими ссылками на научные клинические руководства (рекомендации по оказанию медицинской помощи). Необходимо подтвердить вклад каждого действующего вещества комбинации в общую эффективность.

52. Такие вопросы дизайна исследований, как критерии включения и невключения пациентов в клиническое исследование, соответствующие конечные точки и ожидаемая продолжительность исследования, следует выбирать с учетом соответствующих научных клинических руководств (рекомендаций по планированию клинических исследований). Полученные результаты фармакокинетических и фармакодинамических исследований и исследований эффективности (безопасности) комбинированного лекарственного препарата, должны позволять провести оценку эффективности и безопасности всех дозировок этого комбинированного лекарственного препарата.

53. В случае наличия документально подтвержденных данных о значительном долгосрочном опыте применения (соответствующего предполагаемой терапевтической области) всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата, эти данные допускается использовать взамен результатов долгосрочных исследований самого комбинированного лекарственного препарата.

2. Терапевтический сценарий 2 (терапия «замещения»)

54. При данном сценарии комбинированный лекарственный препарат предназначен для пациентов, состояние которых ранее было стабилизировано на оптимальных дозах каждого из действующих веществ комбинации, но при этом эти действующие вещества вводились пациентам в виде отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов с таким же интервалом и временем дозирования как предлагаемая разрабатываемая комбинация действующих веществ. В этом случае пациенты прекращают применять монокомпонентные лекарственные препараты и начинают лечение комбинированным лекарственным препаратом.

55. Необходимо обосновать, что каждое действующее вещество комбинации вносит соответствующий вклад в совокупный целевой терапевтический эффект и комбинация сохраняет положительное соотношение «польза – риск». Имеющиеся доказательства эффективности (безопасности) и показания к применению монокомпонентных лекарственных препаратов будут определять целевое показание к применению для комбинированного лекарственного препарата (например, в случае если доказательная база свидетельствует о лечении пациентов с недостаточным ответом на монотерапию, следует предложить соответствующее показание к применению).

Планирование проведения фармакокинетических и фармакодинамических исследований

56. Следует провести связующие исследования, предусматривающие сравнение результатов фармакокинетических исследований комбинированных лекарственных препаратов и зарегистрированных монокомпонентных лекарственных препаратов с теми же действующими веществами, применяемых одновременно, а также подтвердить биоэквивалентность этих препаратов, руководствуясь положениями подраздела 9 настоящего раздела. Если комбинированный лекарственный препарат вводится с другим интервалом или временем дозирования, чем монокомпонентный лекарственный препарат с одним из действующих веществ, необходимы дополнительные фармакодинамические и (или) клинические исследования для обоснования терапевтической эквивалентности. Если разный режим дозирования приводит к повышенным дозам на 1 введение, дополнительно следует выполнить оценку безопасности.

Планирование проведения исследований клинической эффективности (безопасности)

57. В составе регистрационного досье следует представить документацию о клиническом применении соответствующих монокомпонентных лекарственных препаратов в виде их комбинированного приема включающую в себя результаты клинических исследований, или данные научной литературы, или результатов клинических исследований вместе с данными научной литературы, которые должны обосновать необходимость комбинированного применения действующих веществ. Для установления положительного соотношения «польза – риск» комбинации действующих веществ недостаточно предоставления данных о комбинированном применении монокомпонентных лекарственных препаратов.

58. Особые критерии применяются к комбинированным лекарственным препаратам, действующие вещества которых имеют разные, но связанные показания к применению и разные фармакологические мишени (например, комбинированный лекарственный препарат для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, содержащий липид-модифицирующее средство и гипотензивное средство). Следует подтвердить для каждого из действующих веществ комбинации соответствующий вклад в общую клиническую эффективность (безопасность) комбинированного лекарственного препарата и наличие положительного соотношения «польза – риск». Кроме того, при отсутствии данных клинических исследований о влиянии действующих веществ в виде монокомпонентных лекарственных препаратов на клинический исход заболевания (например, на сердечно-сосудистые исходы для заболеваний сердечно-сосудистой системы) следует как минимум установить потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия действующих веществ после их комбинирования для определения возможности и степени модификации их эффекта в комбинации. Фармакокинетических данных (исследование лекарственных взаимодействий), как правило, достаточно. Не рекомендуется

разрабатывать комбинированные лекарственные препараты, содержащие комбинацию действующих веществ с несвязанными показаниями к применению.

3. Терапевтический сценарий 3 (терапия «наивных» пациентов)

59. В этом случае лечение пациента сразу начинается с комбинации лекарственных препаратов взамен постепенного добавления действующих веществ комбинированного лекарственного препарата на основании индивидуального ответа пациента. Определение целевой популяции требует особого внимания, должно соответствовать конкретной терапевтической области, в которой разрабатывается комбинированный лекарственный препарат. Следует обосновать, что преимущества начала лечения комбинацией 2 или более действующих веществ превышают недостатки лечения такой комбинацией. В зависимости от области терапевтических показаний применение первичной комбинированной терапии может иметь преимущества перед терапией монокомпонентными лекарственными препаратами без дополнительных обоснований.

Планирование проведения фармакокинетических и фармакодинамических исследований

60. Подходы к проведению фармакокинетических и фармакодинамических исследований комбинированного лекарственного препарата для терапевтического сценария 3 аналогичны положениям для терапевтического сценария 1 («add-on показание») приведенным в подразделе 1 настоящего раздела.

Планирование проведения исследований клинической эффективности (безопасности) комбинированного лекарственного препарата

61. Дизайн исследований клинической эффективности (безопасности) для обоснования регистрации комбинированного лекарственного препарата с целью первичной комбинированной терапии пациентов, ранее не получавших лечения ни одним из компонентов комбинации действующих веществ зависит от целей его разработки, в частности от того, является ли целью подтверждение гипотезы превосходящей эффективности комбинированного лекарственного препарата или повышение его безопасности по сравнению с применением монокомпонентных лекарственных препаратов. Если доказано, что монотерапия является недостаточной, а также что комбинированная терапия целесообразна для достижения желаемого терапевтического эффекта и возможна с этической точки зрения, решение о применении комбинированной терапии должно приниматься при минимальном объеме обоснований (например, в случае разработки комбинированных лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции).

4. Планирование проведения исследований комбинированных лекарственных препаратов, разрабатываемых с целью превосходящей клинической эффективности

62. Превосходящая клиническая эффективность комбинированных лекарственных препаратов может быть достигнута путем сочетания:

2 или более действующих веществ, обладающих установленной эффективностью при целевом показании к применению;

действующего вещества, являющегося фармакокинетическим усилителем, с 1 или более действующим веществом с установленной эффективностью при целевом показании к применению;

1 или более действующего вещества, не обладающего собственной эффективностью, с 1 или более действующим веществом с установленной эффективностью при целевом показании к применению.

63. Комбинацию 2 или более действующих веществ, обладающих установленной эффективностью при целевом показании к применению разрабатывают для повышения эффективности терапии (большого клинического ответа пациента на прием комбинированного лекарственного препарата) по сравнению с первичной терапией любым из монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих данные действующие вещества. Превосходящую эффективность такой комбинации и ее приемлемого профиля безопасности следует подтвердить посредством проведения рандомизированного контролируемого исследования с оценкой клинического исхода в определенной временной точке.

Подходящим способом оценки превосходящей эффективности такой комбинации и ее приемлемого профиля безопасности является проведение рандомизированного контролируемого исследования в 3 группах пациентов со сравнением комбинированного препарата АВ и препаратов А и В. Такое должным образом спланированное исследование с факторным дизайном может послужить дальнейшей основой для применения действующих веществ в выбранных дозах в составе комбинированного лекарственного препарата.

Способом оценки превосходящей эффективности также является подход, при котором основная цель изначальной комбинированной терапии заключается в более быстром достижении целевого терапевтического эффекта (например, более быстрого достижения контроля гипертензии). В этом случае также следует подтвердить пользу от достижения более быстрого и по меньшей мере сопоставимого эффекта применения комбинированного лекарственного препарата в более поздней временной точке по сравнению с пошаговым подходом к подбору дозы при сочетанном приеме монокомпонентных лекарственных препаратов.

64. Если комбинированный лекарственный препарат разрабатывается в виде сочетания 1 или более действующих веществ с действующим веществом, которое является фармакокинетическим усилителем, исследование следует планировать в соответствии с пунктом 63 настоящего Руководства. В этом случае при наличии обоснования на основе данных исследований *in vitro*, данных доклинических и (или) фармакокинетических и фармакодинамических исследований введение в клиническое исследование группы сравнения, в которой применяется только фармакокинетический усилитель, не требуется.

65. Если 1 или более из действующих веществ не обладает собственной эффективностью при целевом показании к применению и убедительные данные на основе анализа модельных данных (например, с использованием биомаркеров) свидетельствуют о наличии синергистического эффекта, то для обоснования ожидаемой более высокой эффективности комбинированного лекарственного препарата взамен клинических исследований с пошаговым повышением дозы или исследований клинической эффективности (безопасности) комбинированного лекарственного препарата, как правило, достаточно провести анализ модельных данных (например, данных исследований *in vitro*), данных доклинических и клинических фармакодинамических исследований.

66. При этом сохраняется необходимость экспериментально подтвердить повышенную эффективность комбинированного лекарственного препарата в сравнении с монокомпонентным лекарственным препаратом, содержащим действующее вещество, обладающее установленной эффективностью при целевом показании к применению. Дизайн опорных клинических исследований, в которых имеется группа пациентов, получающих плацебо или стандартную терапию (взамен применения отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов) является приемлемым вариантом сравнения. Такой дизайн опорных клинических исследований должен соответствовать научным клиническим руководствам (рекомендациям по оказанию медицинской помощи) в области клинической медицины, в которой применяется комбинированный лекарственный препарат. В этом случае следует также обеспечить прямое сравнение эффекта комбинированного лекарственного препарата с эффектом монокомпонентных

лекарственных препаратов, содержащих отдельные действующие вещества с установленной эффективностью при целевом показании.

5. Планирование проведения исследований комбинированных лекарственных препаратов, разрабатываемых с целью повышения безопасности терапии

67. Если основанием для создания комбинированного лекарственного препарата является повышение безопасности терапии пациентов, следует провести рандомизированные контролируемые исследования в целях подтверждения повышения безопасности (переносимости) комбинированного лекарственного препарата в сравнении с монокомпонентным лекарственным препаратом (монокомпонентными лекарственными препаратами), используя специальное выбранное нежелательное явление (явления) в качестве совместной первичной конечной точки (точек). При этом следует оценить другую совместную первичную конечную точку для подтверждения того, что не произошло снижения эффективности по сравнению с введением монокомпонентного лекарственного препарата (монокомпонентных лекарственных препаратов).

68. Для данного вида клинической разработки комбинированных лекарственных препаратов возможны 2 варианта.

Первый вариант применяется, если действующее вещество добавляется для противодействия или ослабления нежелательных явлений, вызываемых другим действующим веществом (веществами) комбинированного лекарственного препарата. Если доступные данные доклинических и (или) фармакодинамических исследований *in vitro* свидетельствуют об отсутствии у добавляемого в комбинацию вещества собственной эффективности при целевом показании, то при проведении клинического исследования допускается не формировать группу сравнения, в которой субъекты принимают только это действующее вещество, добавленное в комбинированный препарат для повышения его безопасности.

Второй вариант применяется, если комбинированный лекарственный препарат состоит из дозировок, которые ниже дозировок, в которых отдельные действующие вещества зарегистрированы или применяются. В этом случае следует осуществлять сравнение комбинированного лекарственного препарата отдельными монокомпонентными лекарственными препаратами, применяемыми в оптимальной дозе.

6. Планирование проведения исследований комбинированных лекарственных препаратов, разрабатываемых ввиду нецелесообразности (неэтичности) создания монокомпонентных лекарственных препаратов

69. Если монотерапия не является приемлемым методом лечения (например, для лечения ВИЧ-инфекции, СПИДа, а также иных бактериальных и вирусных инфекций монотерапия не является допустимым методом лечения в связи с быстро развивающейся лекарственной устойчивостью возбудителей инфекций), то новые комбинированные лекарственные препараты в опорных клинических исследованиях изучаются в сравнении с применяемой терапией комбинированными лекарственными препаратами.

70. Цель таких опорных клинических исследований заключается в подтверждении для нового комбинированного лекарственного препарата по отношению к устоявшейся комбинации (комбинациям) одного из следующих показателей:

превосходящей эффективности;

большей безопасности;

сопоставимой (не меньшей) эффективности (безопасности).

Новый комбинированный лекарственный препарат может содержать схожее или другое число действующих веществ по сравнению с лекарственным препаратом, являющимся устоявшейся комбинацией.

7. Дополнительные указания по разработке комбинированных лекарственных препаратов нового действующего вещества (веществ)

71. Если в рамках любого из сценариев, описанных в настоящем разделе, изучается фиксированная комбинация действующих веществ, содержащая 1 или более новых соединений (действующих веществ), то есть соединений (действующих веществ), ранее не разрешенных к медицинскому применению ни в одном из государств-членов в качестве монокомпонентных или комбинированных лекарственных препаратов и не применявшихся в мировой клинической практике в составе зарегистрированного лекарственного препарата, то в дополнение к объему клинической разработки описанному в настоящем разделе, следует представлять в составе регистрационного досье комбинированных лекарственных препаратов данные дополнительных исследований. В фармакокинетическом разделе программы клинической разработки такого нового действующего вещества следует полностью охарактеризовать его абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение, профиль лекарственных взаимодействий (в том числе с другими активными компонентами комбинированного лекарственного препарата) и фармакокинетику у особых популяций пациентов, как это выполняется при составлении регистрационного досье любого другого нового действующего вещества. Следует представить данные о полном изучении фармакодинамических свойств новых действующих веществ с подробным изучением их фармакологического синергизма с другими действующими веществами комбинированного лекарственного препарата. Кроме того, следует оценить увеличение риска в отношении нарушения безопасности применения комбинированного лекарственного препарата (например, удлинение интервала QT на электрокардиограмме). Как правило, применяется программа исследований, аналогичная программе исследований, необходимой для формирования полного регистрационного досье, включая клинические исследования, подтверждающие эффективность (безопасность) нового действующего вещества в качестве монотерапии, спланированные в соответствии с требованиями научных клинических руководств (рекомендаций по оказанию медицинской помощи) в соответствующей области клинической медицины. При наличии научного обоснования (например, если новое действующее вещество является фармакокинетическим усилителем и не обладает фармакологической эффективностью при целевом показании (на основании анализа данных моделирования, полученных в ходе биофармацевтического эксперимента и изучения его фармакодинамических свойств у человека), или действующее вещество добавляется для повышения безопасности основного действующего вещества) рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность нового действующего вещества в качестве монотерапии, допускается не проводить.

8. Комбинированный лекарственный препарат, разрабатываемый как воспроизведенный лекарственный препарат

72. При разработке воспроизводимого комбинированного лекарственного препарата следует подтвердить его биоэквивалентность референтному комбинированному лекарственному препарату. Биоэквивалентность подтверждают в отношении всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности. Фармакодинамические исследования и исследования клинической эффективности (безопасности) для воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов не требуются и не проводятся в качестве замены неудачно спланированного (или выполненного) исследования биоэквивалентности.

73. В случае если исследование биоэквивалентности воспроизведенного комбинированного лекарственного препарата выполняется в сравнении с комбинацией одновременно принимаемых монокомпонентных лекарственных препаратов, следует доказать, что данные клинических исследований, которые получены для референтного

комбинированного лекарственного препарата, могут распространяться на одновременное применение монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих изучаемые действующие вещества. В этом случае допускается установить 2 вида фармакокинетических связей:

между референтным комбинированным лекарственным препаратом и монокомпонентными лекарственными препаратами, содержащими изучаемые действующие вещества;

между воспроизведенным комбинированным лекарственным препаратом и референтным комбинированным лекарственным препаратом.

74. Следует представить обоснование, почему «дрейф» биодоступности в этом случае будет клинически и статистически незначимым и почему подтверждение эффективности и безопасности для референтного комбинированного лекарственного препарата сохранит клиническую и статистическую значимость для воспроизведенного препарата.

9. Использование результатов связующих исследований в качестве доказательной базы для комбинированных лекарственных препаратов

75. Клинические данные, устанавливающие вклад каждого действующего вещества и положительное соотношение «польза – риск», нередко получают при комбинированном применении отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих изучаемые действующие вещества. Если результаты были получены в процессе сочетанного применения монокомпонентных лекарственных препаратов, следует подтвердить сходство (подобие) показателей фармакокинетики (например, путем подтверждения биоэквивалентности) комбинированного лекарственного препарата и фармакокинетики каждого из действующих веществ, принимаемых в виде комбинации отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов. Такие исследования следует выполнить для подтверждения применимости полученных результатов в соответствии с подпунктом «в» пункта 35 настоящего Руководства. Исследование предусматривает сравнение результатов введения препарата АВ с результатами введения одновременно комбинации препарата А и препарата В в виде монокомпонентных лекарственных препаратов. В этом случае биоэквивалентность можно оценить для каждого действующего вещества отдельно, учитывая характеристики монокомпонентного лекарственного препарата (например, высокую вариабельность, узкий терапевтический диапазон), классификацию его действующего вещества в соответствии с биофармацевтической классификационной системой, режим взятия образцов и механизм высвобождения действующего вещества (поскольку требования к изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным и модифицированным высвобождением различаются).

76. При разном интервале или времени дозирования комбинированного лекарственного препарата по сравнению с монокомпонентными лекарственными препаратами, могут потребоваться дополнительные данные.

77. Подтверждение сходства (подобия) показателей фармакокинетики допускается не проводить, если все опорные клинические данные, описанные в подразделах 1 и 3 настоящего раздела, обосновывающие комбинированное применение, получены для комбинированного лекарственного препарата предназначенного для промышленного производства и обращения на рынке.

78. Если действующие вещества комбинированного лекарственного препарата не создают системного воздействия (экспозиции), следует применять Руководство по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11), а также требования к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения.