

1 – ООО «Центр клинических исследований», 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Чехова, 14Б, лит. А

1 – Centre of Clinical Trials. Co Ltd., Chekhova str., 14B, Bd. A, Saint-Petersburg, 191014, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: contact@centre-ct.ru
Тел.: 8 (800) 555 26 29

РЕГУЛЯТОРНАЯ СТРАТЕГИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

К.А. Яценко¹, В.С. Березина^{1*}

Резюме. В данной статье, предназначенной как для специалистов по регистрации лекарственных препаратов, так и для специалистов по клиническим исследованиям анализируются проекты основных зарубежных документов, регламентирующих объем регистрационной программы и программы клинических исследований, необходимый для вывода на рынок комбинированных лекарственных препаратов. В статье подробно обсуждается принципиальная возможность создания определенных фиксированных комбинаций, а также приводятся перечни стратегий для клинической разработки комбинированных препаратов, анализируется их применимость в зависимости от ожидаемого эффекта комбинации и приводятся практические рекомендации по выбору дизайна предрегистрационного клинического исследования.

Ключевые слова: клинические исследования, регистрационная стратегия, комбинированные лекарственные препараты, фиксированные комбинации.

REGULATORY STRATEGY OF CLINICAL DEVELOPMENT FOR FIXED COMBINATION MEDICINAL PRODUCTS

К.А. Yatsenko¹, V.S. Berezina^{1*}

Abstract. This article is intended for specialists on drug registration and specialists in clinical trials. There are analyzed the main projects of foreign documents regulating the amount of the registration program and the program of clinical trials required to bring to market the combined drugs. Article clarifies the principal possibility for development of certain combination types and gives comprehensive information about different clinical development strategy types of fixed combination medicinal products supported with evaluation of their applicability according to intended claim of the combination. Some practical recommendations for study design selection are also given.

Keywords: clinical trials, clinical development program, fixed combination medicinal products.

ВВЕДЕНИЕ

В сфере разработки стратегии клинической разработки новых препаратов одной из наиболее спорных областей с точки зрения актуальных регуляторных требований и ожиданий фармацевтических компаний является клиническая разработка комбинированных лекарственных средств. Среди российских специалистов бытует множество версий адекватного подхода к исследовательским программам лекарственных комбинаций – от варианта стратегии для воспроизведенного лекарственного препарата до объема разработки, аналогичной оригинальному препарату. Обычно в сложных случаях и в отсутствие явных рекомендаций со стороны российского регулятора рекомендуется прибегать к международному опыту. В данной статье суммированы и подробно обсуждены основные методические подходы, принятые в международном сообществе в отношении разработки комбинированных лекарств. Особое внимание уделено тому, какие препараты считаются комбини-

рованными и как осуществляется их регулирование в разных странах. Кроме того, в данной статье детально анализируется стратегия регистрации лекарственных комбинации и их клиническая разработка.

ПОНЯТИЕ О КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Под комбинированным лекарственным препаратом понимают препарат, содержащий два или более активных вещества [1]. Различают фиксированные комбинации, представляющие собой два или более активных вещества в фиксированной дозе в общей лекарственной форме, и так называемые наборы (combination packs), представляющие собой совместно упакованные монопрепараты [2].

Разработка комбинированного лекарственного препарата должна строиться на адекватном соотношении рисков и

пользы от совместного применения активных веществ по сравнению с отдельной терапией. Так, пользу от назначения комбинации могут составлять следующие эффекты.

1. Увеличение эффективности комбинации по сравнению с монотерапией за счет синергического эффекта входящих в его состав компонентов.
2. Ускорение наступления эффекта компонентов.
3. Увеличение безопасности при сохранении эффективности на уровне отдельного применения.
4. Эффект, когда один из компонентов нивелирует НЛР (нежелательные лекарственные реакции), вызываемые другим(и).
5. Упрощение терапии, например снижение количества таблеток или увеличение комплаентности.

Применение комбинированного препарата может сопровождаться и определенными рисками. Например, может наблюдаться снижение безопасности в виде увеличения выраженности НЛР (кумулятивная токсичность) или появления дополнительных НЛР (расширение спектра токсичности). Также фиксированная комбинация имеет меньшие по сравнению с отдельным применением возможности для титрации терапевтических доз.

Рассмотрим варианты комбинированных ЛП с точки зрения ФД-эффектов и спектра показаний. Указанный подход используется Европейским медицинским агентством для оценки целесообразности разработки препарата [2].

К допустимым могут быть отнесены следующие комбинации.

- *Комбинации со сходным фармакодинамическим эффектом всех активных веществ, показание к применению которой идентично монокомпонентам.*

Примером такой комбинации может служить препарат, в состав которого входят два различных антигипертензивных вещества – лерканидипин и эналаприл, в показаниях к применению которых значится гипертензия.

- *Комбинированный препарат с действующими веществами с различающимися фармакодинамическими эффектами, его показание к применению отличается от показаний к применению монокомпонентов, но комбинированное использование компонентов терапевтически обосновано.*

Например, фиксированная комбинация парацетамола и буклизина, назначаемая при мигрени, в состав которой включены анальгетик и противорвотное средство, фармакодинамические эффекты которых

направлены на купирование различных симптомов мигрени (боль и тошнота).

- *Комбинированный препарат с двумя или более действующими веществами с различающимися фармакодинамическими эффектами и тем же показанием к применению, что и у одного из компонентов; прочие компоненты предотвращают или снижают выраженность побочных эффектов активных компонентов.*

В качестве примера можно привести комбинацию обезболивающего диклофенака и гастропротектора мизопростол, в которой основным показанием к применению комбинации является болевой синдром, а гастропротектор, входящий в состав данной комбинации, призван предупреждать нежелательные лекарственные реакции от назначения НПВС.

- *Комбинация с двумя или более действующими веществами с различающимися фармакодинамическими эффектами и тем же показанием к применению, что и у одного из компонентов; при этом прочие компоненты влияют на фармакокинетические характеристики активных веществ.*

К таким препаратам относятся противопаркинсонические средства, содержащие леводопу и карбидопу: в данном случае прямым противопаркинсоническим действием обладает леводопа, а карбидопа ингибирует периферические рецепторы, участвующие в метаболизме леводопы, и тем самым повышает концентрацию леводопы в ЦНС.

К недопустимым относятся комбинации с двумя или более действующими веществами с различающимися фармакодинамическими эффектами, если при этом указанные компоненты предназначены для терапии ничем не связанных между собой заболеваний. Так, совершенно недопустима разработка контрацептива, содержащего оральные контрацептив и антидепрессант и предназначенного для женщин с клинической депрессией, поскольку клиническая депрессия и контроль репродуктивной функции не являются связанными состояниями.

РЕГУЛИРОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В российском законодательстве комбинированные препараты упомянуты лишь вскользь. В частности, в федеральном законе № 61-ФЗ комбинированные препараты относятся к отдельным видам лекарственных средств, для них должны быть установлены особые правила экспертизы, а ускоренная процедура регистрации к ним не применяется [3].

Таким образом, согласно действующему законодательству очевиден особый статус комбинированных препаратов, однако практическая реализация этого статуса пока остается не до конца ясной. Аналогичная ситуация прослеживается в настоящее время и на уровне международного сообщества. Несмотря на то, что Всемирной организацией здравоохранения еще 11 лет назад было создано руководство по регистрации фиксированных комбинаций лекарственных средств [1], разработка детализированных требований к объему и содержанию клинической разработки таких препаратов странами ЕС и США, на которые традиционно ориентируются регуляторы других стран, не завершена.

Так, в 2009 году было опубликовано руководство ЕМА по изучению комбинированных ЛП, однако в 2012 году его было предложено пересмотреть в свете действующих законодательных норм и с учетом различных сценариев регистрации, рекомендуемых ВОЗ. Новый проект увидел свет ровно год назад, однако его обсуждение до сих пор не завершено и в настоящее время проходит этап редакции в ответ на комментарии представителей индустрии [4]. Кроме того, ряд частных вопросов клинической разработки фиксированных комбинаций, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, освещен отдельным документом 2009 года издания [5] вследствие большого количества таких разработок и высокой актуальности проблемы.

FDA также ведет разработку комплексных изменений локального законодательства по комбинированным препаратам. Соответствующий документ был опубликован в декабре 2015 года и еще не прошел стадии публичного обсуждения представителями отрасли [6]. Кроме того, на сегодняшний день в США существует единственный руководящий документ, регламентирующий процедуру регистрации комбинированных антиВИЧ-препаратов, датированный октябрём 2006 года [7].

Таким образом, несмотря на обилие комбинированных препаратов на фармацевтическом рынке и общее понимание международным сообществом особого статуса комбинированных лекарственных средств с точки зрения их регистрационной стратегии, единых действующих детализированных правил регистрации данного типа препаратов пока нет. При подготовке данной статьи основная информация была почерпнута из проектов документов ЕМА и FDA, а также комментариев к ним.

Стоит также добавить, что ряд положений руководств ЕМА по исследованию биоэквивалентности и лекарственных взаимодействий также посвящен комбинированным препаратам [8, 9].

Следует особо отметить, что все упомянутые руководства описывают требования к фиксированным лекарственным комбинациям. Конкретные требования к разработке комбинаций в виде наборов ЛС не сформулированы ни одной из стран, и в данной публикации наборы лекарственных препаратов рассматриваться не будут.

Стратегия регистрации фиксированных комбинаций лекарственных средств сформулирована в руководстве Всемирной организации здравоохранения [1]. Согласно рекомендациям ВОЗ регистрационная стратегия должна различаться для 4 типов комбинаций. Первый тип представляет собой воспроизведенные препараты, второй и третий – квазиоригинальные препараты с изученным или неизученным совместным применением входящих в него компонентов соответственно, тогда как четвертый тип – это комбинации оригинального состава. Информация, касающаяся эффективности и безопасности, в составе регистрационного досье для разных типов препаратов представляется в различном объеме. В частности, неизученность или слабая изученность совместного применения препаратов требует подробного обоснования терапевтической целесообразности разработки препарата и тщательного анализа соотношения риск/польза, подробного анализа всех литературных данных, собственных исследований биодоступности и в ряде случаев – биоэквивалентности, собственных доклинических исследований фармакодинамики и безопасности, собственных клинических исследований эффективности и безопасности, постмаркетинговых наблюдений и в ряде случаев – отдельных постмаркетинговых клинических исследований.

Согласно проекту руководства ЕМА [2] для регистрации фиксированной комбинации ЛП необходимо:

1. Обосновать принципиальную возможность совместного применения активных веществ в выбранной комбинации: возможность заключения в одну лекарственную форму с точки зрения растворимости и прочих физико-химических характеристик, отсутствие влияния компонентов друг на друга не только в составе лекарственной формы, но и в организме человека (образование нерастворимых солей, иные формы инактивации, взаимное влияние компонентов на фармакокинетические показатели и так далее);
2. Предоставить научное обоснование комбинированного назначения активных компонентов, как-то: улучшенное соотношение риск/польза за счет увеличения эффективности и/или безопасности либо повышение удобства терапии по сравнению с отдельным применением препаратов;

3. Обосновать использование каждого из используемых активных веществ при данной патологии. В качестве доказательной базы приводятся результаты доклинических и клинических исследований. Следует обратить внимание на клиническую обоснованность не только выбранных доз, но и концентраций активных компонентов в лекарственной форме. Выбору доз, как и в случае оригинальных лекарственных средств, должно быть уделено особое внимание: в частности, для их обоснования следует использовать жесткие, а не суррогатные конечные точки оценки эффективности;
4. Четко ограничить целевую популяцию пациентов, нуждающуюся в комбинированном препарате, таким образом, чтобы необходимость назначения им комбинированного препарата была очевидной. Для этого могут быть использованы доказательные данные высокой эффективности, подлежащие включению в стандарты лечения; наилучшим доказательством является факт включения компонентов комбинации в действующие стандарты лечения;
5. Описать влияние каждого компонента лекарственного средства, включая вспомогательные, на эффективность, безопасность и/или фармакокинетические и фармакодинамические характеристики активных компонентов.

В качестве научного обоснования могут быть использованы

- Результаты собственных клинических исследований фиксированной комбинации,
- Результаты собственных клинических исследований с использованием монопрепаратов в комбинации, аналогичной по составу комбинированному лекарственному препарату,
- Литературные данные.

Если указанные нормы [2] будут приняты европейским сообществом, есть вероятность, что в нашей стране для их имплементации потребуется менять федеральное законодательство. В настоящее время одной из особенностей наших регуляторных ограничений по проведению клинических исследований является необходимость для спонсора регистрационного клинического исследования быть одновременно владельцем прав на объект исследования или как минимум его доверенным лицом. Таким образом, не будучи держателем регистрационного удостоверения исследуемых монопрепаратов, спонсор клинического исследования их комбинированного применения может либо не получить разрешение Минздрава, либо, заручившись доверенностью одного из держателей

регистрационного удостоверения, в дальнейшем рискует лишиться прав на полученные результаты.

Однако следует отметить, что в любом случае такое исследование с использованием монопрепаратов в комбинации будет носить характер пилотного и с высокой вероятностью не будет принято в качестве единственного регистрационного обоснования эффективности и безопасности комбинации, клиническое тестирование которой является обязательным для ее регистрации.

Следует обратить внимание еще на один аспект, который может в дальнейшем оказать влияние на будущие российские правила разработки и регистрации комбинированных лекарственных средств. В разрабатываемой редакции руководства FDA впервые зарегистрированная фиксированная комбинация лекарственных препаратов получает статус New Chemical Entity (NCE) на 5 лет [6]. Таким образом, срок их патентной защиты, в течение которого разработка биоэквивалентных им препаратов запрещена, составляет 5 лет. Напомним, для аналогичных случаев срок патентной чистоты в РФ составляет 6 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННЫХ / ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В руководстве ЕМА приводится следующая классификация фиксированных комбинаций с точки зрения состава [2]:

- новая комбинация ранее зарегистрированных лекарственных средств;
- комбинация с новым действующим веществом;
- воспроизведенная копия ранее зарегистрированной комбинации.

Вывод на рынок новой комбинации ранее зарегистрированных монопрепаратов вызывает наибольшее число вопросов, так как именно в этой группе препаратов возможно наибольшее количество вариаций состава, видов лекарственного взаимодействия и преимуществ для целевой популяции.

На первом этапе клинической разработки ЕМА рекомендует оценить необходимость отдельных исследований фармакокинетики на здоровых добровольцах с точки зрения механизмов биотрансформации компонентов препарата, их потенциального фармакокинетического взаимодействия и перспективы применения пациентами особых субпопуляций (например, пациентами с почечной недостаточностью) [2]. Для этой цели компания должна использовать как имеющиеся результаты собственных доклинических исследований, так и литературные данные. Результаты

указанного анализа следует представить регулятору для получения решения последнего о необходимости проведения дополнительных фармакокинетических исследований.

Если, по мнению регулятора, фармакокинетическое исследование необходимо, оно может быть проведено как с участием здоровых добровольцев в формате исследования биоэквивалентности, так и с участием пациентов в составе терапевтических рандомизированных контролируемых исследований в виде фармакокинетического контроля исследуемой терапии.

Клинические исследования фармакодинамики проводятся при отсутствии данных о клинической эффективности и безопасности совместного применения компонентов. При этом для оценки синергии или аддитивности фармакодинамических эффектов компонентов препарата целесообразно использование факториального дизайна.

Проведение клинических исследований эффективности и безопасности рекомендуется осуществлять по одной из трех предложенных ВОЗ [1] и адаптированных ЕМА [2] стратегий.

Согласно **первой стратегии** в клиническое исследование включаются пациенты с плохим или отсутствующим откликом на терапию одним из монопрепаратов, входящих в состав фиксированной комбинации. Исследование проходит в 2 стадии, исследуемая комбинация используется для улучшения отклика пациентов на терапию путем перевода той части общей популяции пациентов, для которых показан плохой отклик, с терапии монопрепаратом на терапию фиксированной комбинацией. Таким образом, рандомизация проводится в начале второй стадии, в итоге начинается тестирование гипотезы превосходства комбинации над компонентом, на терапию которым наблюдался слабый отклик.

Стратегия предусматривает тестирование всех регистрируемых дозировок, при этом при достаточном фармакокинетическом и фармакодинамическом обосновании возможно сокращение объема испытаний с использованием метода бреккетинга, то есть исследования самой большой и самой малой из всего диапазона дозировок.

Если по данным клинической фармакодинамики дополнительные активные вещества влияют на уровень эффективности комбинации, желательно изменить дизайн таким образом, чтобы иметь возможность оценить собственный эффект дополнительных активных компонентов, то есть проводить исследование в большем количестве параллельных групп.

Вторая стратегия предусматривает перевод части пациентов, уже получающих терапию моно-

препаратами, входящими в состав фиксированной комбинации, на прием комбинации. Естественно, такой дизайн может быть применим только в случаях, когда комбинированное назначение монопрепаратов является устоявшейся клинической практикой и обосновано с точки зрения принципов доказательной медицины, например установлено, что использование только одного монопрепарата из комбинации характеризуется плохим откликом целевой популяции на лечение (см. стратегию 1). При выборе гипотез спонсор выбирает между наименьшей эффективностью или эквивалентностью.

Третья стратегия – использование принципиально новых терапевтических схем – включает в себя целую группу подходов, выбор которых обуславливается свойствами регистрируемой комбинации:

1. В случае, когда комбинированный препарат по предварительным данным обладает большей эффективностью по сравнению с монопрепаратами, исследование проводят в 3 группах пациентов, при этом тестируется гипотеза превосходства терапии фиксированной комбинацией по сравнению с терапией отдельными монопрепаратами. Результаты клинического исследования можно считать успешными, если при более высоком ответе на терапию в группе исследуемой комбинации была показана приемлемая безопасность. Разумеется, критерии такой приемлемости должны быть определены протоколом заранее.
2. Если комбинированный препарат характеризуется большей скоростью наступления эффекта по сравнению с монопрепаратами, особое внимание должно быть уделено именно показателю скорости. Для этой цели в статистические критерии оценки эффективности вводится оценка так называемого «времени дожития» или времени до наступления анализируемого события. При этом исследуемая комбинация должна показать не меньшую эффективность по сравнению с монотерапией, а временная точка оценки эффективности устанавливается таким образом, чтобы в это время уже было отмечено достижение целевого эффекта во всех группах сравнения. Так же, как и в предыдущем случае, при планировании исследования необходимо разработать критерии приемлемости оценки безопасности, достижение которых будет условием регистрации комбинированного препарата. Пациенты в таком исследовании могут быть разделены на 2 или 3 группы в зависимости от свойств компонентов: например, если в двухкомпонентном комбинированном препарате одно из активных веществ носит характер исключительно ускорителя эффекта другого ак-

тивного вещества, создание группы, принимающей только этот ускоритель, не имеет терапевтической и научной целесообразности.

3. Если пациенты целевой популяции малочувствительны к терапии монопрепаратом, но есть основания полагать, что его комбинирование с другим веществом приведет к повышению эффективности, исследование проводят в 2 группах, тестируя гипотезу превосходства терапии фиксированной комбинацией по сравнению с терапией отдельным монопрепаратом. Успех исследования подтверждается более высоким эффектом и приемлемым профилем безопасности комбинации. Эта стратегия во многом идентична стратегии 1, однако не предусматривает предварительного ведения всех пациентов на монотерапии, так как такая стадия была бы неэтичной при априорном предположении о малой эффективности монотерапии.
4. В случаях, когда разработка комбинированного препарата нацелена на достижение лучшей безопасности терапии целевой популяции, одной из тестируемых гипотез должна быть гипотеза превосходства безопасности комбинированной терапии по сравнению с терапией монопрепаратами. В качестве конечных точек следует выбирать частоту встречаемости и выраженность специфических нежелательных лекарственных реакций, установленных для монопрепаратов. Другой тестируемой гипотезой становится гипотеза не меньшей эффективности комбинации по сравнению с монопрепаратами. Таким образом, в исследовании должна быть обеспечена достаточная мощность для проверки обеих гипотез. Обычно количественная оценка безопасности требует значительных выборок, поэтому в качестве конечных точек оценки безопасности целесообразно выбирать нежелательную лекарственную реакцию с установленной большой частотой их выявления при терапии монопрепаратами. Количество исследуемых групп в данном случае зависит от свойств комбинации. Например, если в двухкомпонентном комбинированном препарате одно из активных веществ выступает в качестве усилителя безопасности и не оказывает собственного терапевтического эффекта в отношении целевой патологии, для оценки достаточно 2 групп – основного монопрепарата и комбинации. Однако часто комбинирование двух и более эффективных компонентов приводит к возможности использования их в субтерапевтических дозах для достижения целевого эффекта. В этом случае весьма вероятно снижение числа специфических для них нежелательных лекарственных реакций. Для подтверждения этого пациентов рандомизиру-

ют на группы по числу компонентов + 1, а тестирование гипотезы превосходства комбинации по безопасности осуществляют в отношении каждого активного вещества. Критериями успеха такого исследования является сочетание приемлемого (то есть не худшего) терапевтического эффекта комбинированного лекарственного средства с достоверным лучшим уровнем его безопасности по сравнению с монотерапией.

5. Наконец, если один из компонентов регистрируемой комбинации улучшает фармакокинетиические или фармакодинамические свойства другого активного вещества, но при этом не обладает собственным терапевтическим эффектом в отношении целевой патологии, исследование проводится в 2 группах пациентов. При этом в зависимости от особенностей влияния такого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия на эффективность, могут тестироваться гипотезы превосходства эффекта комбинации над монопрепаратом или не меньшей эффективности комбинации по сравнению с монопрепаратом с одновременным анализом времени до наступления целевого эффекта. По оценке исходов такое исследование будет похоже на один из двух первых описанных выше вариантов.

Для всех описанных выше случаев всех трех стратегий клинической разработки новой комбинации ранее зарегистрированных лекарственных средств будут справедливы следующие замечания:

А) Если регистрируемая комбинация характеризуется более широкими по сравнению с исходными монопрепаратами, показаниями к медицинскому применению, для каждого такого показания должны быть проведены отдельные клинические исследования с включением всех описанных в инструкции популяций. При этом программа клинической разработки должна включать обоснование терапевтических доз, в том числе путем проведения отдельных дозоопределяющих клинических исследований. В регистрационном досье отдельно должна быть приведена доказательная база синергизма компонентов в отношении показателей эффективности и/или безопасности нового лечения, состоящая как из самостоятельно полученных данных, так и данных из литературных источников.

Б) Назначение комбинированного препарата может проходить с изменением режима назначения его компонентов, например отличаться по исходно рекомендованному времени назначения как минимум для одного из компонентов. Так часто происходит, когда исходные монопрепараты назначаются с одинаковой кратностью, но в разное время суток: например, препарат А – утром, препарат Б – вечером, а их фик-

сированная комбинация АБ – утром. В таком случае обязательны дополнительные исследования биоэквивалентности фиксированной комбинации комбинированной терапии отдельными препаратами, а также сравнительная клиническая оценка фармакодинамики в аналогичных группах.

В) Клиническая разработка более сложного случая, когда исходные монопрепараты отличаются друг от друга и по времени, и по кратности назначения, помимо указанных задач, должна решать задачу оценки безопасности изменения режима дозирования. При этом в обоих случаях пациенты исследуемых групп, получающие монотерапию, придерживаются режима дозирования, установленного в инструкции по медицинскому применению монопрепаратов.

Описанные выше рекомендации относились к клинической разработке фиксированных комбинаций двух или более изученных монопрепаратов. Если же регистрируемый препарат содержит в качестве активного хотя бы одно *ранее не зарегистрированное вещество*, для такого вещества должны быть проведены отдельные исследования, которые позволят полностью охарактеризовать его фармакокинетику (включая собственную биотрансформацию у здоровых пациентов и в профильной популяции и взаимодействие с остальными компонентами фиксированной комбинации), фармакодинамику (с позиций эффективности, безопасности и лекарственного взаимодействия), а также собственную эффективность и безопасность. Остальные требования к клинической разработке такого препарата аналогичны описанным выше требованиям.

Наиболее простой представляется разработка *воспроизведенной копии ранее зарегистрированного комбинированного препарата*. Для такой комбинации исследования фармакодинамики и клинической эффективности и безопасности не требуются [2]. Необходимо доказать биоэквивалентность комбинации референтному комбинированному препарату по всем действующим веществам в ее составе. Следует отдельно отметить, что позиция ЕМА недвусмысленно ставит в приоритет данные биоэквивалентности для воспроизведенных копий для последующей их регистрации: в случае неуспеха исследования биоэквивалентности воспроизведенной комбинации ее последующая регистрация невозможна даже при удовлетворительных результатах клинического исследования терапевтической эквивалентности референтному препарату [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно текущей позиции зарубежных регуляторов стратегия регистрации и клиническая разработка фиксированных комбинаций лекарственных пре-

паратов существенно различаются по сути, объему и полноте необходимых к проведению исследований в зависимости от характеристик регистрируемой фиксированной комбинации. Оригинальность состава фиксированной комбинации, ее предполагаемое влияние на соотношение риск/польза, а также обоснованность данных о фармакокинетическом и фармакодинамическом взаимодействии компонентов фиксированной комбинации являются решающими факторами, определяющими возможность сокращения или необходимость расширения программы клинических исследований, равно как возможность замены собственных исследований на анализ данных литературы.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Annex 5. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products Technical Report Series, № 929, 2005.
2. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/281825/2015.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ в редакции от 03.07.2016
4. EMA/CHMP/281825/2015/ Submission of comments on 'Draft guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. URL: http://www.efpia.eu/uploads/EFPIA_comments_Gdle_fixed_combination_final.doc (дата обращения 10.10.2016).
5. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP), Questions and Answers Document on the Clinical Development of Fixed Combinations of Drugs belonging to different therapeutic classes in the field of cardiovascular treatment and prevention, CHMP/EWP/191583/2005
6. Food and Drug Administration, Fixed-Combination and Co-Packaged Drugs: Applications for Approval and Combinations of Active Ingredients Under Consideration for Inclusion in an Over-the-Counter Monograph. Federal Register. T. 80. № 246. С. 79776 – 79795.
7. FDA CDER, Fixed Dose Combinations, Co-Packaged Drug Products, and Single-Entity Versions of Previously Approved Antiretrovirals for the Treatment of HIV. Procedural 2006.
8. EMA CHMP, Guideline on the Investigation of Drug Interactions CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.
9. EMA CHMP, Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**