

Современные подходы к оценке биоэквивалентности ингаляционных лекарственных препаратов

Е. С. Петрова, Д. В. Горячев, М. В. Петров

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 27.04.2017 г. Принята к печати 21.08.2017 г.

Резюме: Проведен анализ нормативных документов по требованиям к клинической документации (исследованиям) для ингаляционных лекарственных препаратов, включая требования к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких у взрослых и детей. Сформулированы основные подходы к оценке эквивалентности ингаляционных лекарственных средств. Систематизированы и описаны лекарственные формы и ингаляционные устройства, необходимые этапы последовательного изучения ингаляционных лекарственных препаратов, представлена методология проведения исследований терапевтической эквивалентности в зависимости от фармакотерапевтической группы препарата, длительности его действия и предполагаемой нозологии, включающая описание требований к выбору исследуемой популяции, дизайну и условиям проведения исследования, рекомендации по выбору доз препаратов, длительности исследования, выбору основных и дополнительных конечных точек эффективности и безопасности ингаляционных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ингаляционные лекарственные препараты; ингаляционные устройства; фармакокинетика; фармакодинамика; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; конечные точки клинических исследований; критерии оценки эффективности и безопасности.

Библиографическое описание: Петрова ЕС, Горячев ДВ, Петров МВ. Современные подходы к оценке биоэквивалентности ингаляционных лекарственных препаратов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3): 135–141.

Доставка лекарственных препаратов непосредственно в легкие позволяет при относительно небольших дозах препарата обеспечить высокие локальные концентрации при сведении к минимуму системных побочных эффектов. Ингаляторы наиболее часто назначают при лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

ХОБЛ имеет распространенность в пределах от 7,8 до 19,7 % во всем мире, и приводит к существенной и возрастающей экономической и социальной нагрузке. ХОБЛ характеризуется стойким ограничением воздушного потока, которое, как правило, прогрессирует и связано с хронической воспалительной реакцией на вредные частицы или газы в дыхательных путях (ДП) и легких [1]. Распространенность БА составляет от 1 до 18 %, по последним оценкам число больных бронхиальной астмой в мире составляет более 334 млн человек.

В настоящее время самыми эффективными препаратами для длительного контроля симптомов БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Они играют важную роль в долгосрочной терапии БА благодаря их противовоспалительному эффекту. ИГКС облегчают симптомы БА и улучшают качество жизни, улучшают функцию легких, уменьшают гиперчувствительность ДП, позволяют контролировать воспаление ДП, уменьшить частоту и тяжесть обострений, а также связанную с заболеванием смертность [2].

Второй широко применяемой при указанных заболеваниях группой лекарственных средств (ЛС) являются бронходилататоры. Ингаляционные бронходилататоры также используются при лечении БА и

играют центральную роль в лечении больных с ХОБЛ. Основным механизмом фармакологического действия бронходилататоров — расслабление гладких мышц ДП, что приводит к бронходилатации и улучшению состояния больного. Эта группа ЛС представлена в основном бета2-агонистами адrenoцепторов и антихолинергическими средствами. Лечение длительно действующими бронхолитиками является более удобным и более эффективным для устойчивого облегчения симптомов, чем лечение коротко действующими бронходилататорами.

Неудивительно, что существует значительный интерес к созданию воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) или разработке новых комбинаций уже существующих ИГКС и ингаляционных бронходилататоров. Применение воспроизведенных препаратов увеличилось в последние годы, в первую очередь из-за экономических факторов. Принципы оценки терапевтической эквивалентности ингаляционных ЛП в настоящее время в России значительно отличаются от зарубежных.

В то же время современные подходы к стандартизации ингаляционных ЛП, включающие научно и экспериментально обоснованную нормативную базу для выпуска и контроля качества лекарственных препаратов для ингаляций (в частности, исследование их аэродинамических показателей), нашли отражение в XIII издании Государственной фармакопеи Российской Федерации [3–5].

Установление эквивалентности воспроизведенных ингаляционных препаратов (ИП) зачастую является сложной задачей. Методология определения биоэквивалентности наиболее детально регламенти-

рована для системно действующих твердых пероральных лекарственных форм. Целью установления биоэквивалентности является демонстрация эквивалентности между воспроизведенным и референтным препаратами для того, чтобы установить связь с доклиническими и клиническими исследованиями, выполненными для «оригинального» препарата. Однако подход к установлению эквивалентности ЛС, применяемый в случае твердых пероральных лекарственных форм, невозможен в случае ингаляторов, поскольку до конца не известна взаимосвязь между ингалируемой дозой, местной эффективностью и системной концентрацией ЛС. Таким образом, в настоящее время не существует универсальной принятой методологии, и нормативные требования в этой области являются предметом обсуждения.

В этой связи, с целью гармонизации российского и зарубежного опыта, помимо отечественной нормативной базы, следует учитывать требования ЕМА (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам) как наиболее развитый в научном плане подход к оценке эквивалентности ингаляционных лекарственных средств. Только комплексное поэтапное изучение свойств сравниваемых препаратов (фармацевтическая эквивалентность, сходные параметры средств доставки, сопоставимые системная фармакокинетика и легочное распределение, эквивалентные фармакодинамические свойства и клинический эффект) может позволить составить представление о свойствах предлагаемого нового препарата.

Установление эквивалентности ИП, согласно современным требованиям, предполагает ступенчатый подход к определению биоэквивалентности «оригинального» и воспроизведенного ингаляторов [6], а именно:

- оценка эквивалентности качественного и количественного состава действующего и вспомогательных веществ сравниваемых препаратов и сходства свойств используемого средства доставки;
- изучение сравнительных данных ингалятора *in vitro* с получением данных распределения размеров частиц вдыхаемой дозы;
- изучение системной фармакокинетики и легочного распределения;
- оценка фармакодинамических свойств и клинической эффективности.

Современные ингаляционные устройства имеют различные легочные модели распределения / депозиции (англ. deposition), зависящие от потока. Предпочтения пациентов в применении этих устройств различаются.

Важным аспектом, влияющим на клиническую разработку препарата, является знание характеристик, оцененных *in vitro*, в том числе особенности распределения частиц препарата в зависимости от потока и ингаляционного устройства.

Различают следующие типы ингаляционных устройств:

- дозированные ингаляторы под давлением (то есть неуправляемые дыханием дозированные ингаляторы под давлением);
- управляемые дыханием дозированные ингаляторы;
- дозированные ингаляторы под давлением со спейсерами или удерживающими камерами;
- дозированные ингаляторы не под давлением;

– небулайзеры для ингаляций растворов и суспензий;

– сухие порошковые ингаляторы с использованием резервуара и дозирующего механизма или с предварительно распределенной дозой.

Неуправляемые дыханием дозированные ингаляторы под давлением (Pressurized Metered Dose Inhalers, pMDIs) содержат различные пропелленты и другие вспомогательные вещества, а также могут использоваться различные системы доставки, что может привести к различным клиническим исходам. Стандартный pMDI требует координации вдоха с приведением в действие ингалятора.

Для работы **управляемого дыханием ингалятора (Breath-Operated Inhaler, BOI)** требуется определенный минимальный пиковый инспираторный поток на вдохе (Peak Inspiratory Flow, PIF), и, если PIF не может быть достигнут пациентом, применение ингалятора будет неэффективным. В качестве препарата сравнения для BOI может быть использован соответствующий pMDI.

Некоторые ингаляторы имеют два способа приведения в действие: ручное и активирование дыханием.

Эффективные **спейсеры и удерживающие камеры** облегчают ингаляцию через неуправляемый вдохом pMDI и уменьшают количество действующего вещества, осаждающегося в полости рта и глотке, а затем проглатываемого. Спейсеры обычно увеличивают легочное распределение препарата. Использование спейсера рекомендуется для всех пациентов, но особенно для тех, которые испытывают затруднения в координации вдоха и приведения в действие pMDI (например, дети и пожилые люди), а также для пациентов, получающих ИГКС. Однако конкретный спейсер может использоваться по-разному с различными действующими веществами, и аналогичным образом, конкретное действующее вещество в конкретном pMDI может иметь разные варианты распределения при вдыхании через отличающиеся по техническим характеристикам спейсеры. Распределение действующего вещества и клинический ответ не могут считаться эквивалентными, если используется другой спейсер или если другой pMDI используется с тем же самым спейсером.

Дозированные ингаляторы, не находящиеся под давлением, являются портативными дозирующими устройствами, активируемыми нажатием, и представляют собой резервуар, содержащий водный раствор, суспензию или эмульсию и обеспечивающий введение одной дозы в одно или несколько приведений в действие (нажатий). В дозированных ингаляторах, не находящихся под давлением, скорость струи низкая, и поэтому ингаляционный маневр занимает больше времени, чем для pMDIs (без использования спейсера) и для порошковых ингаляторов. Чтобы обеспечить введение достаточного количества действующего вещества, пациент должен вдыхать определенный объем аэрозоля. У всех пациентов, особенно у лиц с ограниченными ингаляционными возможностями (например, дети), должно быть продемонстрировано, что объем аэрозоля, необходимый для получения желаемого клинического эффекта, не превышает ингаляционных способностей пациента.

При определенных обстоятельствах (например, у младенцев и детей младшего возраста, тяжелобольных, пожилых людей, инвалидов) вариантом лечения является ингаляция лекарственных средств через систему **небулайзера (растворы и суспензии для ингаляций)**. В настоящее время доступны струйные (англ.

Jet), ультразвуковые, вибрационно-сетчатые небулайзерные системы, различающиеся доставляемым объемом аэрозоля. Как правило, небулайзерные системы находятся в обращении отдельно от растворов и суспензий, содержащих действующие вещества для ингаляции (англ. Nebulisation). Поэтому лекарственное средство, разработанное для ингалирования через небулайзер, должно иметь определенные характеристики применения для указанной и стандартизированной системы (систем) распылителя.

При сравнении с MDIs под давлением и без давления, **ингаляторы сухого порошка** (Dry Powder Inhalers, DPIs) часто имеют высокий уровень зависимости параметров распределения от воздушного потока. Поэтому должна быть представлена характеристика скорости потока в популяциях пациентов, для которых будет предназначаться DPI. Представленное доось должно включать достаточное количество данных *in vitro*, таких как описание характеристики легочного распределения препарата в пределах клинически значимых перепадов давления и ограничений воздушного потока.

Линейность дозы должна быть исследована *in vitro*, как для исследуемого, так и для референтного препаратов во всех предложенных дозировках, таким образом, речь идет об исследовании нескольких доз лекарственного средства.

Если линейность дозы подтверждена *in vitro* при исследовании различных доз одного вещества, то может быть достаточно установить клиническую терапевтическую эквивалентность только с одной дозировкой действующего вещества, как правило, самой низкой из имеющихся доз, чтобы повысить чувствительность исследования. Если линейность всех предложенных доз не демонстрируется с референтным препаратом, то должна быть установлена терапевтическая эквивалентность с более чем одной дозой ЛС и, возможно, со всеми дозами препарата.

Выбор референтного препарата должен быть обоснован. В качестве референтного следует выбирать препарат, зарегистрированный инноватором, если этот препарат присутствует на рынке.

Если вводят новый пропеллент, вспомогательное вещество или комбинацию вспомогательных веществ, то в дополнение к стандартной токсикологической и доклинической программой должно быть изучено их возможное влияние на клиническую эффективность и безопасность. Могут быть необходимы расширенные данные о безопасности [7, 8].

В рамках экспертизы должна быть подтверждена терапевтическая эквивалентность для воспроизведенных препаратов. В некоторых случаях использование только сравнительных данных *in vitro*, полученных с помощью стандартных методов (таких как многоступенчатый каскадный импактор/импинжер), может считаться приемлемым, если препарат удовлетворяет всем представленным критериям (в сравнении с референтным препаратом):

- 1) препарат содержит то же активное вещество (ту же соль, эфир, гидрат или раствор и т.д.);
- 2) лекарственная форма идентична (например, pMDI; MDI, DPI и т.д.);
- 3) действующее вещество в твердом состоянии (порошок, суспензия): любые различия в кристаллической структуре и/или полиморфной форме не должны влиять на характеристики растворения и функциональные характеристики препарата или распределение аэрозольных частиц;
- 4) любые качественные и/или количественные различия во вспомогательных веществах не должны

влиять на характеристики, определяющие эффективность препарата (такие как однородность доставленной дозы и т.д.), свойства аэрозольных частиц (такие как гигроскопичность, динамика и геометрия струи) и/или должны быть сходными по воздействию ингаляции на пациента (распределение размера частиц в ротовой полости и горле или «охлаждающий фреоновый» эффект);

5) любые качественные и/или количественные различия во вспомогательных веществах не должны менять профиль безопасности препарата;

6) объем ингаляции через дозирующее устройство, позволяющий доставить необходимое количество действующего вещества в легкие, должен быть сходным (отличия в пределах $\pm 15\%$);

7) метод применения ингаляционного дозирующего устройства для исследуемого и референтного препаратов с целью высвобождения необходимого количества действующего вещества должен быть сходным;

8) ингаляционное устройство должно обеспечивать одинаковое сопротивление воздушному потоку (отличия в пределах $\pm 15\%$);

9) количество доставленной дозы должно быть одинаково (отличия в пределах $\pm 15\%$).

Следует обеспечить получение полного объема данных распределения частиц по размерам для отдельных ступеней/каскадов (англ. stages) валидированным методом с применением многоступенчатого импактора/импинжера. Должны быть получены сравнительные данные *in vitro* зависимости скорости потока с диапазоном потоковых скоростей. Этот диапазон необходимо обосновать по отношению к целевой популяции пациентов. Должна быть оценена характеристика распределения этого показателя в данной популяции пациентов (минимальное значение (например, 10-й перцентиль), медиана и максимальное значение (например, 90-й перцентиль)).

Эффективность и безопасность лекарственного средства будут зависеть от количества действующего вещества, достигшего легких, и от характера распределения. Кроме того, на безопасность также будут оказывать влияние скорость и степень системной абсорбции из желудочно-кишечного тракта (то есть проглоченная фракция). Поэтому *in vitro* сравнение должно быть выполнено для ступеней, которые отражают массу тонкодисперсных частиц, а также верхних ступеней импактора/импинжера, которые связаны с эффективностью и безопасностью лекарственного средства *in vivo*.

Сравнение должно проводиться по ступеням импактора или обоснованной группе ступеней. По крайней мере, оцениваются 4 ступени. Обоснование должно строиться на предполагаемых уровнях распределения в легких. Должны быть протестированы не менее трех последовательных проб исследуемого препарата и трех последовательных проб референтного препарата. Максимально допускаемые различия *in vitro* должны быть указаны и обоснованы, например, могут быть приемлемы $\pm 15\%$ различия. Для ступени импактора или обоснованной группы ступеней должны быть рассчитаны 90 % доверительные интервалы для наблюдаемых *in vitro* различий. На основании заранее утвержденного протокола, с указанием и обоснованием максимально допустимых различий, можно вынести решение об эквивалентности.

Если препарат не удовлетворяет всем этим критериям эквивалентности, должны быть выполнены клинические исследования, чтобы обосновать эквивалентность.

Вспомогательные вещества, устройства или различные характеристики аэрозоля ингаляционных препаратов могут оказывать значительное влияние на легочное распределение и обладать значимым влиянием на эффективность и безопасность. Если изучаемый препарат не демонстрирует эквивалентность референтному препарату на основании данных *in vitro*, одним из способов продемонстрировать эквивалентную эффективность может быть сравнение легочного распределения. Исследования легочного распределения изучают степень и характер распределения ингаляционного действующего вещества.

Исследования легочного распределения выполняются в виде двойных слепых перекрестных исследований и должны быть осуществлены с использованием клинически значимой дозы препарата, которая может быть определена по данным *in vitro*. Эти исследования должны быть выполнены в целевой популяции пациентов. У детей исследования легочного распределения не проводятся.

Легочное распределение может быть исследовано путем проведения фармакокинетических или визуализационных исследований.

Фармакокинетическое исследование, предназначенное для оценки легочного распределения, позволяет исключить поглощение действующего вещества из желудочно-кишечного тракта (например, посредством использования блокады активированным углем). Фармакокинетическое исследование может быть использовано для определения легочного распределения, кроме того позволяет исследовать системную безопасность. При исследовании безопасности должно быть измерено общее системное воздействие в предполагаемой популяции пациентов, таким образом исследование должно включать в себя оценку количества действующего вещества, абсорбированного через легкие и желудочно-кишечный тракт.

Однако для веществ с незначительной желудочно-кишечной абсорбцией является допустимым, что фармакокинетическое исследование, предназначенное для изучения легочного распределения, может быть достаточным для оценки терапевтической эквивалентности.

В соответствии с общепринятыми стандартными методами оценки биоэквивалентности следует сравнить максимальную концентрацию (C_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и время до достижения C_{max} (T_{max}). Эквивалентное легочное распределение и эквивалентная системная безопасность двух ингаляционных препаратов могут быть подтверждены, если 90 % доверительный интервал для каждого параметра находится в пределах диапазона от 0,8 до 1,25. Однако в некоторых случаях, например, для активных веществ с узким «терапевтическим окном», 90 % доверительный интервал может потребовать более жестких ограничений при оценке системной безопасности. С другой стороны, для препаратов с высокой вариабельностью допустимо расширение приемлемого диапазона для C_{max} от 0,75 до 1,33.

Региональное количественное определение легочного распределения двух препаратов может быть осуществлено путем измерения радиоактивности в различных сегментах легких (визуализационные исследования). Могут быть использованы двумерные скинтиграфические методы. Должно быть измерено как общее легочное распределение препарата, так и удельное распределение в центральной, средней и периферической зоне легких, ротоглотке, мундштуке, актуаторе (пусковом механизме) и фильтре выдоха. Эквивалентное легочное распределение двух пре-

паратов может быть подтверждено, если 90 % доверительный интервал радиоактивности в каждой области находится в пределах диапазона от 0,8 до 1,25. Должно быть гарантировано, что радиоизотопная метка ингаляционных препаратов оказывает лишь незначительное влияние на характеристики распределения.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Терапевтическая эквивалентность определяется как эквивалентная эффективность и безопасность, когда новый ингаляционный препарат, для которого планируется получение регистрационного удостоверения, сравнивают с соответствующим референтным препаратом. В случаях, когда эквивалентность не удалось продемонстрировать *in vitro*, и когда эквивалентность убедительно не подтверждена исследованием легочного распределения и системной безопасности, терапевтическая эквивалентность должна быть подтверждена при проведении соответствующего клинического исследования, имеющего хорошо валидированный исследовательский дизайн, сравнивающий исследуемый препарат с референтным препаратом.

Учитывая различные способы ингаляции, зависящие от различных ингаляционных устройств, при оценке терапевтической эквивалентности рекомендовано по возможности, чтобы исследуемый и референтный препарат ингаляровались с применением одинаковых ингаляционных устройств (например, как исследуемый, так и референтный препарат должны быть введены с помощью rMDI или оба должны быть применены посредством DPI).

Если клинические исследования необходимы, и референтный препарат имеет зарегистрированное показание, которое включает как БА, так и ХОБЛ, исследования терапевтической эквивалентности могут потребоваться лишь для одной популяции пациентов. Как правило, такие исследования легче проводить у пациентов с БА. Если терапевтическая эквивалентность референтному препарату продемонстрирована по одному клиническому показанию, например, при БА, необходима также оценка данных *in vitro*, чтобы подтвердить, что исследуемый и референтный препарат обладают сопоставимым распределением частиц по размерам, по скорости потока и диапазону перепада давления, что применимо ко всем пациентам, которые будут использовать исследуемый препарат, и позволяет экстраполировать все показания референтного препарата.

Два типа фармакодинамических исследований обеспечивают получение приемлемых результатов для оценки эквивалентности — исследования бронходилатации (оценки улучшения функции дыхательных путей) и бронхопротективные исследования (исследования влияния на гиперреактивность бронхов). Одно или другое, или оба эти исследования, могут использоваться для изучения сравнительной эффективности. Независимо от типа исследования оно должно проводиться у пациентов с БА, у которых отмечается обратимость функции дыхательных путей. У взрослых обратимость функции дыхательных путей оценивается измерением объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1) с демонстрацией прироста (улучшения) FEV_1 на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл через 15 минут после ингаляции соответствующего короткодействующего бета2-агониста (SABA); у детей в возрасте 6 лет и старше — с демонстрацией улучшения FEV_1 на $\geq 12\%$ через 15 минут после ингаляции SABA; у детей в возрасте 5 лет и младше — спиромет-

рия осуществима у детей старше 3 лет, однако, возможно, лучшими показателями, чем FEV_1 , могут быть $FEV_{0,5}$ или $FEV_{0,75}$. Диагноз БА является сложной задачей для постановки в этой младшей возрастной группе и должен основываться на клинической оценке, оценке симптомов и данных физикального осмотра. Проводимое исследование должно быть достаточно чувствительным, чтобы обнаружить различия между двумя сравниваемыми препаратами и иметь возможность уловить клинически значимые различия, которые могут существовать между этими двумя препаратами. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, должны быть в состоянии продемонстрировать клинически значимый ответ на лечение.

Продолжительность исследования и выбор первичных и вторичных конечных точек зависят от терапевтического класса исследуемого препарата.

Ингаляционные бронходилататоры делятся на три группы — короткодействующие бета2-агонисты адренорецепторов (Short-acting beta2-agonists, SABA), длительнодействующие бета2-агонисты адренорецепторов (Long-acting beta2-agonists, LABA) и антихолинергические средства. Клинические исследования бронходилататоров могут иметь перекрестный дизайн.

Для SABA бронходилатационные исследования однократной дозы или бронхопровокационные исследования однократной дозы являются приемлемым дизайном исследования для оценки эквивалентности в отношении эффективности.

У взрослых первичными переменными в бронходилатационной модели являются FEV_1AUC (измерение бронходилатации, по крайней мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции) и изменение FEV_1 (в соответствующий момент(ы) времени); в бронхопровокационном исследовании основной переменной является провокационная концентрация или провокационная доза провоцирующего агента, которая вызывает 20 % падение FEV_1 ($PC_{20}FEV_1$ или $PD_{20}FEV_1$).

У детей в возрасте от 6 лет и старше первичными переменными в бронходилатационной модели являются спирометрические переменные (например, изменение FEV_1 или отношение FEV_1/FVC (форсированная жизненная емкость легких) в соответствующий момент(ы) времени и/или FEV_1AUC (измерение бронходилатации, по крайней мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции). У детей от 3 лет первичной переменной является спирометрия (FEV_1 , либо $FEV_{0,5}$ или $FEV_{0,75}$), а у детей в возрасте от 2 до 6 лет удельное сопротивление дыхательных путей (sRaw) в сочетании с балльной оценкой клинических симптомов. Пиковая скорость выдоха должна быть измерена и записана только как вторичная переменная эффективности. В бронхопротективных исследованиях могут быть использованы провокационная проба с метахолином или физическими упражнениями, например, у детей 6 лет и старше, а также у дошкольников могут быть использованы провокация с холодным сухим воздухом или эукапническая гипервентиляция. Первичными переменными будут $PC_{20}FEV_1$ или $PD_{20}FEV_1$ метахолина, либо процентное изменение от базовой линии sRaw; могут быть использованы также другие валидированные конечные точки.

У взрослых безопасность SABA должна быть исследована с помощью эквивалентности, основанной на фармакокинетических данных после введения одной дозы. Если эквивалентный уровень без-

опасности не может быть подтвержден на основании фармакокинетического исследования, данные по безопасности должны быть предоставлены из фармакодинамического исследования. Профиль безопасности должен быть исследован после введения максимальной рекомендуемой дозы. Потребуется регистрация побочных эффектов и оценка парадоксального бронхоспазма, запись жизненно важных показателей и ЭКГ с измерением интервала QTc и определение лабораторных показателей (включая измерение сывороточного калия и глюкозы в плазме крови).

У детей безопасность SABA должна быть исследована с помощью фармакокинетических или фармакодинамических исследований, после назначения максимальной рекомендованной суточной дозы, как указано выше для взрослых.

Требования к оценке эквивалентности в отношении эффективности LABA являются такими же, как и для SABA: проводятся бронходилатационные или бронхопротективные исследования однократной дозы. Однако начало действия (достижение клинически значимого эффекта), максимальный ответ и большая продолжительность действия LABA должны быть приняты во внимание при планировании исследования.

У взрослых и детей первичные переменные как для бронходилатационных исследований, так и бронхопротективных исследований, такие же, как описанные для SABA, за исключением первичной переменной в бронходилатационных исследованиях у детей 6 лет и старше, где FEV_1AUC (измерение бронходилатации, по крайней мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции) является более подходящей первичной переменной выбора.

Диапазон доз следует изучать в исследованиях однократного применения. Требуется включить оценку низких и высоких доз, чтобы продемонстрировать зависимость ответа от дозы.

Требования к оценке эквивалентности в отношении безопасности LABA у взрослых и детей аналогичны требованиям оценки безопасности для SABA.

Исследования терапевтической эквивалентности в отношении короткодействующих и длительнодействующих антихолинергических препаратов такие же, как и для SABA и LABA.

Демонстрация эквивалентной эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) является сложной задачей. Успешное исследование эквивалентной эффективности требует демонстрации существенной взаимосвязи доза-ответ с изучением, по крайней мере, двух доз исследуемого препарата по сравнению с двумя дозами референтного препарата; дозы должны быть изучены на крутом участке кривой доза-ответ. Должна быть продемонстрирована сопоставимость *in vitro* для разных доз препаратов.

В настоящее время наиболее широко используется двойной слепой, рандомизированный в параллельных группах дизайн исследования для сравнения исследуемого и референтного препаратов [5]; если выбранный дизайн исследования отличается от указанного, причины этого должны быть обоснованы заявителем.

При исследовании терапевтической эквивалентности ИГКС также используются две фармакодинамические модели, однако бронхопротективная — существенно реже ввиду меньшего опыта. В исследованиях бронходилатации популяция пациентов должна иметь клиническую симптоматику и продемонстриро-

вать разный клинический ответ на две дозы ИГКС и быть максимально гомогенной, чтобы уменьшить вариабельность и увеличить мощность. Цель исследований — обнаружить значимую связь доза-ответ и обнаружить различие между препаратами в отношении легочной функции с достаточно узким доверительным интервалом.

У взрослых и детей старше 6 лет первичной переменной эффективности должно быть регулярное измерение легочной функции, предпочтительно FEV_1 , и, если возможно, ежедневно в домашних условиях. Пиковая скорость выдоха (Peak Expiratory Flow Rate, PEF) должна измеряться и регистрироваться ежедневно в домашних условиях в качестве вторичной переменной эффективности. Если регулярное измерение FEV_1 в домашних условиях не представляется возможным, в качестве первичной переменной эффективности должна использоваться утренняя PEF, измеряемая ежедневно. Измерения FEV_1 не реже двух раз в неделю в клинике всегда должны быть включены в качестве вторичной переменной эффективности. У детей дошкольного возраста критериями эффективности являются: спирометрия у детей в возрасте от 3 до 6 лет (либо FEV_1 , либо $FEV_{0,5}$, либо $FEV_{0,75}$) и sRaw в сочетании с балльной оценкой клинических симптомов у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Желательно применение электронных дневников (как у взрослых, так и у детей). Длительность периода лечения должна быть не менее 8–12 недель, любой более короткий период лечения должен быть обоснован.

В обеих моделях, как для взрослых, так и для детей, в качестве вторичных конечных точек должны регистрироваться балльная оценка симптомов, процент бессимптомных дней, частота использования короткодействующих бета2-агонистов и обострений. Другие переменные эффективности включают исследование выдыхаемого оксида азота (Exhaled Nitric Oxide, eNO) и эозинофилов в мокроте, валидированные вопросники качества жизни (Quality of Life, QoL) и подтвержденные сообщения пациентов об исходах (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs).

Соответствующий мониторинг безопасности в рамках исследований терапевтической эффективности должен включать запись местных побочных эффектов, любых доказательств парадоксального бронхоспазма и оценку системных эффектов. Системная безопасность должна быть продемонстрирована с помощью фармакодинамической эквивалентности с использованием двух различных, но релевантных исследований или с помощью фармакокинетической эквивалентности. Если это невозможно, требуется оценка системной безопасности после ингаляции максимально рекомендуемой общей суточной дозы ИГКС, вместе с оценкой приема более низкой дозы ЛС, регулярно в течение длительного времени, с помощью измерения фармакодинамических параметров, связанных с фармакокинетическими параметрами. В этой связи важной является оценка влияния на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему (ГГНС). Предпочтительным фармакодинамическим методом оценки ГГНС является повторяющаяся оценка изменения концентрации кортизола в плазме крови в течении 24-часового периода по отношению к начальному уровню, как для измерений AUC (в качестве первичной переменной) и C_{max} .

Данные по безопасности, полученные у взрослых пациентов с БА, не могут быть экстраполированы на

детей. Системная безопасность у детей должна быть продемонстрирована путем выполнения как минимум одного из условий: 1) двух фармакодинамических оценок безопасности — оценки системных эффектов ИГКС на ГГНС и оценки роста (с использованием суррогатного маркера) или 2) фармакокинетической оценки, если это возможно и оправданно.

Какими бы ни были у взрослых, либо у детей методы оценки системных эффектов ИГКС, они должны быть в полной мере обсуждены и обоснованы в док-те.

Для фиксированной комбинации известных лекарственных средств, где комбинация активных веществ не является новой, и для которой существуют референтные комбинированные лекарственные препараты, терапевтическая эквивалентность должна быть доказана для каждого из активных веществ комбинированного препарата и, соответственно, дизайн исследования будет зависеть от конкретных активных веществ комбинации. Кроме установления терапевтической эквивалентности для комбинаций ИГКС и LABA могут быть проведены отдельные исследования, оценивающие каждый отдельный действующий компонент.

Таким образом, анализ нормативных документов по требованиям к клиническим исследованиям для ингаляционных лекарственных препаратов, в т.ч. требованиям к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких у взрослых и детей, выявил необходимость совершенствования регламента экспертизы ингаляционных лекарственных средств с целью гармонизации российского и международного опыта в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 3]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). 2015 [cited 2017 Jul 3]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
3. Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ, Прокопов ИА. Стандартизация дозированных лекарственных форм для ингаляций в Российской Федерации: современное состояние и перспективы. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (1): 53–7.
4. ОФС. 1.1.0012.15. Лекарственные формы для ингаляций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
5. ОФС. 1.4.2.001.15. Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
6. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. London; 2009. Available from: <https://goo.gl/ZzEkwi>.
7. Олфир ЮВ. Результаты проведенного анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(1): 5–10.
8. Нонинов ВЕ, Архипов ВВ, Маринин ВФ, Чельцов ВВ, Бердникова НГ, Петрова ЕС. Методические рекомендации по проведению клинических исследований ингаляционных глюкокортикостероидов. В кн.: Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 177–86.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Петрова Елена Сергеевна. Главный эксперт управления экспертизы лекарственных средств № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.
Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.
Петров Максим Владимирович. Ведущий научный сотрудник Центра планирования и координации научно-исследовательских работ, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Петрова Елена Сергеевна; EPetrova@expmed.ru

MODERN APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF ORALLY INHALED PRODUCTS BIOEQUIVALENCE

E. S. Petrova, D. V. Goryachev, M. V. Petrov

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article analyses regulatory documents containing requirements for clinical (trials) documentation for orally inhaled products, including requirements for the demonstration of therapeutic equivalence of medicinal products for the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults and children. The article summarises the main approaches to the assessment of inhalers equivalence. It also systematizes and describes dosage forms and inhalation devices, as well as the necessary stages of inhaler evaluation, looks into the methodology of conducting therapeutic equivalence studies with due regard to the therapeutic class of the drug, duration of its action and proposed nosology. The methodology includes requirements for the selection of the study population, study design and conditions, and recommendations for the selection of drug dose, study duration, primary and secondary efficacy and safety endpoints in the context of orally inhaled products.

Key words: orally inhaled products; inhalation devices; pharmacokinetics; pharmacodynamics; bioequivalence; therapeutic equivalence; primary endpoints of clinical trials; efficacy and safety criteria.

For citation: Petrova ES, Goryachev DV, Petrov MV. Modern approaches to the assessment of orally inhaled products bioequivalence. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(3): 135–141.

REFERENCES

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 3]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). 2015 [cited 2017 Jul 3]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
3. Mitkina LI, Kovaleva EL, Prokopov IA. Standardization of inhalation dosage forms in the Russian Federation: current status and perspectives. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2012; (1): 53–7 (in Russian).
4. General monograph 1.1.0012.15. Inhalation drug products. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. M.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
5. General monograph 1.4.2.001.15. Aerodynamic particle size distribution. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. M.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
6. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. London; 2009. Available from: <https://goo.gl/ZzEkwi>.
7. Olefir YuV. The results of the analysis on materials of safety of clinical trials. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2017; 5(1): 5–10 (in Russian).
8. Nonikov VE, Arkhipov VV, Marinin VF, Cheltsov VV, Berdnikova NG, Petrova ES. Guideline on conducting clinical trials of inhaled glucocorticosteroids. In: Guidance on clinical evaluation of medicines. Part I. Moscow: Grif i K; 2012. P. 177–86 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Petrova ES. Chief expert of Division No. 3 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences.

Goryachev DV. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences.

Petrov MV. Leading research associate of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities. Candidate of Medical Sciences.

CONTACT E-MAIL

Petrova Elena Sergeevna; EPetrova@expmed.ru