



Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства

А. В. Добровольский

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

Резюме. Интерес к созданию комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций), содержащих два или более действующих веществ в одной лекарственной форме, в последние годы растет. В связи с этим весьма актуальной является проблема выработки оптимальной программы предрегистрационных клинических исследований комбинированных лекарственных препаратов. Цель работы — представить современные научно обоснованные подходы к клиническому изучению комбинированных лекарственных препаратов и указать возможные способы их практической реализации с учетом требований действующего законодательства. Был выполнен анализ научных публикаций по проблеме создания фиксированных комбинаций лекарственных средств, а также проанализированы нормативно-правовые документы, определяющие регуляторные требования к предрегистрационному клиническому изучению лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе, Российской Федерации и других странах. На основании проведенного анализа описаны общие регуляторные требования к планированию клинических исследований фиксированных комбинаций в целях их последующей регистрации в Российской Федерации (по национальной процедуре) и в Евразийском экономическом союзе (по централизованной процедуре). Для каждого комбинированного лекарственного препарата программа предрегистрационного клинического изучения должна разрабатываться индивидуально. Выбор оптимальной стратегии клинических исследований позволит получить достаточную информацию об эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата для его последующей регистрации.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные препараты; фиксированная комбинация; клиническая разработка; клиническое исследование; регистрация лекарственного препарата; регуляторные требования

Для цитирования: Добровольский АВ. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):14–27. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27>

***Контактное лицо:** Добровольский Алексей Владимирович; Dobrovolsky@expmed.ru

Approaches to Clinical Development of Combination Medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union in view of the Requirements of the Current Legislation

A. V. Dobrovolskiy

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. In recent years, there has been an increasing interest in the development of combination medicines (fixed drug combinations) containing two or more active ingredients in a single dosage form. Therefore, there is an urgent need to develop an optimal programme of pre-authorisation clinical trials for combination medicines. The aim of the paper was to summarise modern science-based approaches to clinical development of combination medicines and identify possible ways of their practical implementation, taking into account the requirements of the current legislation. The author reviewed scientific publications devoted to creation of fixed drug combinations and analysed the regulatory documents defining regulatory requirements for pre-authorisation clinical studies of medicines in the Eurasian Economic Union, the Russian Federation, and other countries. Based on the results of the analysis the author described the general regulatory requirements for planning clinical studies of combination medicines for the purpose of their subsequent authorisation in the Russian Federation (via the national procedure) and the Eurasian Economic Union (via the centralized procedure). The pre-authorisation clinical development programme should be designed individually for each combination medicine. The selection of an optimal clinical trial strategy will make it possible to obtain sufficient information on the efficacy and safety of a combination medicine for its subsequent authorisation.

Key words: combination medicines; fixed drug combination; clinical development; clinical trial; authorisation of medicines; regulatory requirements

For citation: Dobrovolskiy AV. Approaches to clinical development of combination medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union in view of the requirements of the current legislation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):14–27. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27>

***Corresponding author:** Aleksey V. Dobrovolskiy; Dobrovolsky@expmed.ru

В последние годы отмечается неуклонное увеличение интереса разработчиков и производителей к созданию и коммерциализации комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций) — лекарственных средств, содержащих два или более действующих веществ в одной лекарственной форме. Это объясняется ожидаемыми преимуществами комбинированных препаратов по сравнению с монокомпонентными (большей эффективностью, ускоренным наступлением эффекта, большей безопасностью и лучшей переносимостью при сопоставимой эффективности) за счет применения более низких доз одного или нескольких компонентов комбинации, а также удобством применения (уменьшением количества одновременно принимаемых таблеток, упрощением схемы приема) [1, 2]. Кроме того, применение комбинированного препарата в ряде случаев позволяет уменьшить частоту возникновения нежелательных реакций на один из компонентов комбинации [3, 4] или же осуществлять терапию одновременно существующих (сопутствующих) заболеваний с различным патогенезом [5–7].

Подтверждением этого интереса является присутствие на фармацевтическом рынке многочисленных комбинированных лекарственных средств (фиксированных комбинаций), предназначенных для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы [8–10], ВИЧ-инфекции [11, 12], гепатита С [13–15], туберкулеза [16, 17], сахарного диабета [18–20], хронической обструктивной болезни легких [21, 22] и ряда других болезней [23–25]. Комбинированные лекарственные средства также применяются для профилактики заболеваний (например, поливалентные вакцины [26–28]) и в иных клинических ситуациях (например, комбинированные контрацептивные препараты для предотвращения беременности [29–31]). Наряду с широко распространенными низкомолекулярными комбинированными лекарственными средствами активно разрабатываются фиксированные комбинации, содержащие в своем составе биологические лекарственные препараты [32–34], а также комбинированные лекарственные средства, предназначенные для лечения орфанных заболеваний [35, 36].

Одной из задач, неизбежно возникающих при разработке любого комбинированного лекарственного средства и влияющих на скорость его выхода на рынок, является выработка программы предрегистрационных клинических исследований. Сложность реализации этой задачи определяется:

- непрерывным совершенствованием научных принципов оценки эффективности и безопасности лекарственных средств;

- периодическими изменениями нормативно-правовых документов, определяющих регуляторные требования к предрегистрационному изучению лекарственных препаратов;

- значительной гетерогенностью самих комбинированных лекарственных средств, которая практически полностью исключает возможность создания единых рекомендаций, равно применимых ко всем без исключения фиксированным комбинациям.

Выбор неверной стратегии предрегистрационного клинического изучения может повлечь за собой необходимость проведения дополнительных исследований и даже стать причиной отказа в государственной регистрации комбинированного лекарственного средства. Таким образом, обсуждение вопросов выработки оптимальной программы клинических исследований комбинированных лекарственных препаратов представляется весьма актуальным.

Цель работы — представить современные научно обоснованные подходы к клиническому изучению комбинированных лекарственных препаратов и указать возможные способы их практической реализации с учетом требований действующего законодательства.

Для достижения указанной цели был проведен анализ научных публикаций, посвященных проблемам создания рациональных фиксированных комбинаций лекарственных средств [37–44]. Также были проанализированы нормативно-правовые акты, определяющие требования к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов, в том числе: национальное законодательство Российской Федерации¹, документы Евразийского экономического союза² и международные документы³.

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

Руководство по требованиям к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (Проект)/ (по состоянию на 31.07.2018 проект ожидает утверждения Советом Евразийской экономической комиссии).

Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85.

³ Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products 2-nd revision (2017) EMA/CHMP/158268/2017.

Guidance for Industry Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2013).

Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. WHO Technical Report Series, No. 929, 2005. Annex 5.

ОБЩИЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННОМУ КЛИНИЧЕСКОМУ ИЗУЧЕНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Клинические данные, входящие в регистрационное досье комбинированных лекарственных препаратов, должны содержать следующую базовую информацию:

1. *Характеристика целевой популяции пациентов, в которой предполагается применение фиксированной комбинации.* Разрабатываемый комбинированный лекарственный препарат должен быть востребован практической медициной. Целевая популяция пациентов должна определяться по принципу связанных показаний к применению, имеющих должное терапевтическое обоснование. При определении целевых групп пациентов для комбинированной терапии следует принимать во внимание актуальные научные рекомендации (клинические руководства) по лечению соответствующих заболеваний.

2. *Обоснование фармакологической и клинической целесообразности предложенной комбинации.* Состав действующих веществ комбинированного лекарственного препарата должен быть рациональным как с фармакологической, так и с клинической точек зрения.

3. *Подтверждение существенного вклада каждого из действующих веществ в общий терапевтический эффект комбинированного препарата.* В составе фиксированной комбинации не должно быть компонентов, которые не улучшают ее эффективность и/или безопасность.

4. *Благоприятное отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения комбинированного лекарственного препарата.* Комбинированное применение действующих веществ должно улучшить соотношение ожидаемой пользы к возможному риску путем увеличения терапевтической эффективности и/или повышения безопасности фиксированной комбинации по сравнению с применением монокомпонентных лекарственных препаратов.

Примеры рациональных и нерациональных лекарственных комбинаций представлены в таблицах 1 и 2 соответственно. Предрегистрационные клинические исследования должны подтвердить рациональность предложенной фиксированной комбинации действующих веществ для всех предполагаемых показаний к применению. Это подтверждение должно также учитывать предполагаемый режим дозирования (кратность приема и дозировки отдельных действующих веществ) комбинированного лекарственного препарата. Благоприятное отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения должно быть продемонстрировано для всего диапазона дозровок отдельных компонентов в составе фиксированной комбинации.

Для каждой фиксированной комбинации необходимо оценить потенциальные преимущества

в конкретной клинической ситуации, определяемой показаниями к применению комбинированного лекарственного препарата, по сравнению с применением монокомпонентных препаратов. Следует отметить, что комбинированный препарат не всегда соответствует потребностям отдельных пациентов. Необходимо также учитывать потенциальное увеличение или усиление выраженности побочных эффектов. Такой подход позволит определить, соответствует ли препарат существующим требованиям в отношении эффективности и безопасности.

Не существует единых правил планирования и проведения клинических исследований комбинированных лекарственных средств. Программа предрегистрационного клинического изучения каждого комбинированного препарата создается индивидуально. В ней должны быть учтены не только фармакологические свойства действующих веществ в составе комбинации, но и особенности целевого(-ых) заболевания(-й), в частности методы диагностики, существующие альтернативные способы медикаментозного и хирургического лечения, критерии оценки результатов терапии и др., а также, в ряде случаев, необходимость одновременного лечения сопутствующих заболеваний.

Таким образом, клинические данные, полученные при предрегистрационном изучении комбинированного лекарственного препарата (фиксированной комбинации), должны подтверждать следующие положения:

- существует четко определенная целевая популяция пациентов, для которой необходим данный комбинированный лекарственный препарат;
- предложенная фиксированная комбинация является благоприятной с точки зрения фармакологии и базируется на актуальных и обоснованных терапевтических принципах;
- каждый компонент комбинации вносит свой вклад в эффективность и безопасность комбинированного лекарственного препарата и/или улучшает фармакокинетику и/или фармакодинамику основного(-ых) действующего(-их) вещества(-в);
- отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения комбинированного лекарственного препарата является благоприятным.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЦЕЛЯХ ИХ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕГИСТРАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПО НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОЦЕДУРЕ)

В Федеральном законе Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61-ФЗ) отсутствует определение термина «комбинированный лекарственный препарат». Частью 12 статьи 16 Федерального закона № 61-ФЗ предусмотрена возможность установления соответствующим упол-

Таблица 1. Примеры рациональных фиксированных комбинаций действующих веществ

Table 1. Examples of rational fixed combinations of active ingredients

Действующие вещества в составе комбинации	Показание к применению	Обоснование рациональности комбинации
Диуретик + ингибитор АПФ	Артериальная гипертензия	Сочетание действующих веществ с одним и тем же основным фармакологическим эффектом, но разными механизмами его реализации способствует потенцированию терапевтического действия
Бета-адреноблокатор + БМКК		
Диуретик + ингибитор АПФ + БМКК		
Изониазид + рифампицин	Туберкулез	
Амоксициллин + клавулановая кислота	Инфекционные заболевания	
БМКК + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией	Применение фиксированной комбинации действующих веществ с различающимися фармакологическими эффектами основано на достоверных и рациональных терапевтических принципах
Домперидон + омепразол	Облегчение симптомов диспепсии	
НПВП + ингибитор протонного насоса	Облегчение симптомов при заболеваниях суставов и высоком риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта	Один из компонентов фиксированной комбинации способствует облегчению/устранению нежелательных эффектов другого действующего вещества
Дроспиренон + эстрадиол	Заместительная гормональная терапия	
Леводопа + карбидопа	Болезнь Паркинсона	Один из компонентов фиксированной комбинации способствует улучшению фармакокинетики/фармадинамики другого действующего вещества

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БМКК — блокатор «медленных» кальциевых каналов, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат.

Таблица 2. Примеры гипотетических нерациональных фиксированных комбинаций действующих веществ*

Table 2. Examples of hypothetic irrational fixed combinations of active ingredients*

Действующие вещества в составе комбинации	Показание к применению	Причина нерациональности комбинации
Антагонист рецепторов ангиотензина II + ингибитор АПФ	Артериальная гипертензия	Действующие вещества воздействуют на одни и те же патофизиологические механизмы, и их совместное применение не приводит к увеличению общей эффективности комбинированного препарата
Алискирен + ингибитор АПФ		
Клопидогрел + омепразол	Профилактика атеротромботических осложнений при высоком риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта	Один из компонентов фиксированной комбинации (ингибитор протонного насоса) неблагоприятно влияет на фармакокинетику другого действующего вещества (клопидогрела)
Клопидогрел + эзомепразол		
Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины) + никотиновая кислота	Дислипидемия	Увеличение риска развития нежелательных эффектов (миопатии)
Антидепрессант + пероральное контрацептивное средство	Облегчение симптомов у женщин, страдающих депрессией и не желающих забеременеть	Действующие вещества применяются для лечения не связанных между собой и редко сочетающихся заболеваний/состояний

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза.

* Указанные в таблице 2 фиксированные комбинации действующих веществ не зарегистрированы в Российской Федерации в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения.

номоченным федеральным органом исполнительной власти особых правил экспертизы комбинированных лекарственных препаратов. Однако до настоящего времени какие-либо особые правила экспертизы фиксированных комбинаций установлены не были.

В связи с этим любой комбинированный лекарственный препарат уже на этапе планирования предрегистрационного клинического изучения должен быть отнесен разработчиком к одному из установленных п. 13 части 2 статьи 18 Федерального

закона № 61-ФЗ видов препаратов: референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, биологический лекарственный препарат, биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), гомеопатический лекарственный препарат, лекарственный растительный препарат.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕФЕРЕНТНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Наиболее строгие требования предъявляются к предрегистрационным клиническим исследованиям референтных комбинированных лекарственных препаратов.

Согласно определению, изложенному в п. 11 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ, государственная регистрация референтного лекарственного препарата предполагает представление результатов клинических исследований, проведенных в соответствии с требованиями части 7 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ, в форме:

- 1) отчетов об исследованиях биодоступности и биоэквивалентности, устанавливающих корреляцию результатов, полученных в условиях *in vitro* и *in vivo*;
- 2) отчетов о фармакокинетических исследованиях;
- 3) отчетов о фармакодинамических исследованиях;
- 4) отчетов о клинических исследованиях эффективности и безопасности;
- 5) отчетов о пострегистрационном опыте применения (при наличии).

Предполагается, что клинические исследования, указанные выше в пунктах с 1 по 4, должны быть проведены и завершены до подачи регистрационного досье референтного комбинированного лекарственного препарата.

Аналогичные требования предъявляются к предрегистрационному клиническому изучению референтных комбинированных биологических лекарственных препаратов.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Для планирования программы клинических исследований воспроизведенного лекарственного препарата существенное значение имеет длительность медицинского применения в Российской Федерации лекарственных препаратов с таким же международным непатентованным наименованием в сходной лекарственной форме и дозировке, а также форма выпуска комбинированного лекарственного препарата.

Для воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати

лет (за исключением биологических лекарственных препаратов), в соответствии с частью 9 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ допускается включение в состав раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения обзора научных работ о результатах клинических исследований данных лекарственных препаратов, в том числе включая опыт их пострегистрационного применения. Для разработчика на практике это означает возможность не проводить собственные клинические исследования воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет.

Для воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации менее двадцати лет, в соответствии с частью 9 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ, допускается представление вместо клинических исследований в полном объеме, установленном разделом клинической документации, отчета о результатах исследований биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата для медицинского применения.

Для воспроизведенных лекарственных препаратов, указанных в пп. 1–7 части 10 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ (с учетом положений части 11 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ) представление отчета о результатах исследований биоэквивалентности не требуется. На практике для разработчика это означает возможность не проводить собственные клинические исследования воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации менее 20 лет, в случае, если они представляют собой водные растворы, порошки и лиофилизаты для приготовления растворов или газы.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Определение стратегии предрегистрационных клинических исследований данных лекарственных средств представляет собой наиболее сложную задачу, так как далеко не все комбинированные лекарственные препараты, содержащие ранее зарегистрированные лекарственные препараты, могут рассматриваться в качестве воспроизведенных препаратов и претендовать на сокращенную программу клинического изучения.

Для целей дальнейшего обсуждения целесообразно полностью привести определение, содержащееся в п. 12 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ:

«воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями». С учетом положений п. 12 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ фиксированная комбинация ранее зарегистрированных лекарственных препаратов может считаться воспроизведенным препаратом только в том случае, если в Российской Федерации ранее был зарегистрирован референтный комбинированный препарат с таким же качественным и количественным составом действующих веществ и в такой же лекарственной форме.

С точки зрения законодательных определений воспроизведенным препаратом не может считаться новая (впервые регистрируемая в Российской Федерации) фиксированная комбинация, содержащая ранее зарегистрированные лекарственные препараты, а также фиксированная комбинация, отличающаяся по количественному составу от зарегистрированного референтного комбинированного препарата.

Кроме того, Федеральным законом № 61-ФЗ предусмотрено установление биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата единственному референтному препарату (но не двум или несколькими референтными лекарственными препаратами) и не предусмотрена возможность установления биоэквивалентности между лекарственными препаратами, различающимися по количественному и качественному составу действующих веществ.

В течение последних 10 лет некоторые новые фиксированные комбинации, содержащие ранее зарегистрированные лекарственные препараты, были разрешены к применению в Российской Федерации на основании результатов единственного клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев в сравнении с зарегистрированными монокомпонентными референтными лекарственными препаратами. Однако такая практика не в полной мере соответствует действующему российскому законодательству. В соответствии с современными научно обоснованными подходами предрегистрационное клиническое изучение новой фиксированной комбинации не может ограничиваться подтверждением ее биоэквивалентности при однократном приеме в сравнении с зарегистрированными референтными монокомпонентными препаратами, но должно также включать оценку клинической эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации действующих веществ по заявленному(-ым) показанию(-ям) к применению.

Для оценки эффективности и безопасности нового комбинированного лекарственного препарата наиболее информативными являются результаты рандомизированного(-ых) сравнительного(-ых) клинического(-их) исследования(-ий) III фазы в целевой популяции пациентов. Как правило, разработчиком должны быть проведены собственные клинические исследования новой фиксированной комбинации. Сокращение программы этих исследований возможно в том случае, если аналогичные клинические исследования нового комбинированного препарата или же других фиксированных комбинаций с таким же качественным и количественным составом действующих веществ ранее были проведены в других странах. В таком случае разработчик должен представить отчеты о результатах указанных клинических исследований, оформленные в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Ограничение программы собственных клинических исследований комбинированного препарата изучением его биоэквивалентности у здоровых добровольцев в сравнении с монокомпонентными референтными препаратами также может быть допустимо в случае, если фиксированная комбинация имеет такой же качественный состав действующих веществ и такие же показания к применению, что и зарегистрированный в Российской Федерации комбинированный референтный препарат, но отличается от последнего количественным составом действующих веществ. Однако для этого заявитель должен подтвердить, что предлагаемое сочетание дозировок компонентов комбинации является клинически значимым.

Следует отметить, что Федеральным законом № 61-ФЗ предусмотрены некоторые послабления в части предрегистрационного изучения рассматриваемых лекарственных препаратов. Так, в соответствии с частью 12 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ при государственной регистрации комбинаций ранее зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения допускается включение в состав раздела клинической документации обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтных лекарственных препаратов, входящих в состав комбинации лекарственных препаратов, и об отсутствии их взаимодействия в одной лекарственной форме. Однако допустимость включения в досье обзора научных работ о результатах доклинических исследований не означает достаточность этих данных для оценки эффективности и безопасности нового комбинированного лекарственного препарата и не избавляет разработчика от необходимости проводить собственные клинические исследования.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КОМБИНИРОВАННОГО БИОАНАЛОГИЧНОГО (БИОПОДОБНОГО) ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

В соответствии с п. 12.2 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ, для биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов должно быть подтверждено сходство по параметрам эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющим идентичный способ введения. В соответствии с положениями части 9 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ, для биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов требуется представление результатов собственных клинических исследований вне зависимости от сроков медицинского применения в Российской Федерации референтного биологического лекарственного препарата.

Данные требования применимы к доклиническим исследованиям комбинированных биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов.

ПЛАНИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОЧИХ ОСОБЫХ ГРУПП КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Федеральным законом № 61-ФЗ не предусмотрены отдельные требования к предрегистрационному клиническому изучению комбинированных гомеопатических лекарственных препаратов, комбинированных растительных лекарственных препаратов и орфанных препаратов, за исключением:

- отсутствия необходимости изучения фармакодинамики и фармакокинетики для комбинированных гомеопатических и растительных лекарственных препаратов (в соответствии с пп. «д» п. 5 части 3 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ);

- возможности представления отчетов о результатах клинических исследований, выполненных за пределами Российской Федерации, для комбинированных орфанных лекарственных препаратов (в соответствии с частью 16 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ).

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЦЕЛЯХ ИХ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕГИСТРАЦИИ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ (ПО ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ ПРОЦЕДУРЕ)

В соответствии с проектом «Руководства по требованиям к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов», согласованным Советом Евразийской экономической комиссии и ожидающим утверждения, доказательная база может состоять из результатов специальных клинических исследований, проведенных с применением комбинированного лекарственного препарата (фиксированной комбинации) и/или

из клинических исследований совместного применения соответствующих монокомпонентных лекарственных препаратов, данных обзора литературы или же из сочетания обоих вариантов (данных клинических исследований и обзора литературы).

При оценке доказательной базы клинических данных комбинированного лекарственного препарата дополнительным требованием является необходимость подтверждения значимости полученных данных для действующих веществ комбинации именно в условиях их применения как 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.

При клинических исследованиях комбинированного лекарственного препарата выделяются три терапевтических сценария, требующих разных видов доказательств.

СЦЕНАРИЙ 1. Комбинированный лекарственный препарат разработан с целью получения дополнительного эффекта у пациентов, недостаточно отвечающих на применение одного или нескольких монокомпонентных лекарственных препаратов («add-on показание»)

В этом терапевтическом сценарии комбинированный лекарственный препарат (фиксированная комбинация) предназначен для применения у пациентов, которые недостаточно отвечают на проводимую терапию одним или более монокомпонентными препаратами. Пациенты, имеющие недостаточный ответ на лечение, должны быть определены в соответствии с актуальными критериями ответа, которые применяются в той терапевтической области, где планируется применение изучаемой фиксированной комбинации. Целевая популяция таких клинических исследований — это пациенты, которые в течение достаточно длительного периода времени и применения действующего(-их) вещества(-в) в оптимальной(-ых) дозе(-ах) не дают удовлетворительного ответа на лечение. При создании фиксированных комбинаций для таких пациентов второе или последующее действующее вещество могут быть добавлены для улучшения эффективности лечения.

Планирование фармакокинетических и фармакодинамических исследований. Должны быть изучены и охарактеризованы фармакокинетические показатели отдельных действующих веществ в составе комбинации, а также проведено исследование лекарственных взаимодействий между действующими веществами комбинированного лекарственного препарата, если только наличие или отсутствие

такого фармакокинетического взаимодействия нельзя установить с помощью других данных (например, результатов изучения *in vitro*; анализа данных модельных исследований отдельных компонентов или использования данных других опубликованных клинических исследований). Исследование лекарственных взаимодействий допускается не проводить, если установлено, что комбинированное применение не имеет важных последствий для клинической безопасности (например, если планируемая к регистрации фиксированная комбинация давно применяется и хорошо документально исследована или лекарственные взаимодействия между компонентами фиксированной комбинации хорошо известны).

Должно быть изучено потенциальное воздействие фармакологических свойств комбинированного лекарственного препарата (фиксированной комбинации) на уязвимые группы пациентов (пациенты с почечной недостаточностью, пожилые пациенты и т.д.). Такое изучение возможно осуществить в рамках популяционного анализа фармакокинетики в ходе клинических исследований эффективности и безопасности. Специальное исследование фиксированной комбинации в уязвимой популяции пациентов допускается не проводить, если исследования *in vitro*, анализ модельных данных (данных моделирования в рамках биофармацевтического эксперимента) и/или клинические данные подтверждают отсутствие фармакокинетического взаимодействия между компонентами в составе комбинированного препарата.

Результаты изучения фармакодинамики являются ценными для понимания фармакологических взаимодействий между действующими веществами в составе фиксированной комбинации. Тем не менее отдельные (дополнительные) исследования фармакодинамики могут не потребоваться, если они могут быть заменены имеющимися данными в отношении клинической эффективности и безопасности. Например, клиническое исследование, выполненное с использованием факториального дизайна, позволяет подтвердить аддитивные фармакологические эффекты или синергизм предложенных фиксированных комбинаций, особенно если существуют разные уровни эффективных дозировок отдельных компонентов в составе фиксированной комбинации. Клиническое исследование с использованием полного факториального дизайна и оценкой фармакодинамических конечных точек может уменьшить необходимость в определенных этапах клинических исследований с участием пациентов, недостаточно отвечающих на лечение (например, отказ от изучения определенных дозировок действующих веществ в составе комбинированного лекарственного препарата).

Планирование клинических исследований эффективности/безопасности. Для доказательства того, что комбинированный лекарственный препарат более эффективен, чем соответствующие монокомпонентные препараты, должно быть проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов, которые неадекватно (недостаточно) реагируют или не отвечают на лечение одним (или несколькими) действующими веществами, входящими в состав фиксированной комбинации.

Гипотеза превосходства или дополнительной (add-on) эффективности применения комбинированного препарата может быть заявлена только по отношению к монокомпонентным препаратам, на лечение которыми пациенты не ответили. Обычный подход состоит в том, что пациентов, недостаточно отвечающих на «препарат А», рандомизируют для получения «препарата В» или плацебо в дополнение к продолжению применения «препарата А», и наоборот. Если имеет место строгое клиническое предпочтение (обоснованное клиническими руководствами или клинической практикой применения) в отношении применения «препарата А» (или «препарата В») в качестве первоначальной терапии целевого заболевания, то может быть достаточно сравнить комбинированный «препарат АВ» только с «препаратом А» (или только с «препаратом В»). Однако это приведет к ограничению показаний к применению комбинированного «препарата АВ» недостаточным ответом на «препарат А» или на «препарат В», в зависимости от того, какой препарат был использован в качестве сравнения.

В определенных терапевтических областях может оказаться целесообразным сравнить комбинацию действующих веществ с устоявшимся стандартом помощи. Комбинированный препарат в этом случае, как правило, будет принадлежать к тому же терапевтическому классу, что и «препарат А» или «препарат В» с установленными аналогичными функциональными характеристиками. Для обеспечения возможности количественного определения добавляемого эффекта второго действующего вещества его применение должно быть обосновано соответствующими клиническими руководствами.

При обсуждении дизайна клинического исследования (например, критериев включения и исключения, конечных точек и ожидаемой продолжительности исследования) необходимо принимать во внимание актуальные клинические рекомендации по лечению соответствующих заболеваний. Данные, полученные в исследованиях фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности/безопасности, должны обеспечить оценку всех дозировок (уровней дозирования) отдельных компонентов в составе фиксированной комбинации.

В случае наличия документально подтвержденных данных о значительном совместном долгосрочном

опыте применения, соответствующего предполагаемой терапевтической области, для всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата допускается использовать эти данные взамен долгосрочных исследований самого комбинированного лекарственного препарата.

СЦЕНАРИЙ 2. Комбинированный лекарственный препарат разработан с целью замены сочетанного приема монокомпонентных лекарственных препаратов, позволяющих в достаточной степени контролировать состояние пациента (терапия «замещения»)

В данном терапевтическом сценарии комбинированный лекарственный препарат предназначен для применения у пациентов, у которых ранее была достигнута стабилизация проявлений заболевания на оптимальных дозах монокомпонентных лекарственных препаратов, принимаемых одновременно и с одинаковыми интервалами между приемами. Пациенты прекращают одновременный прием монокомпонентных препаратов и начинают получать терапию фиксированной комбинацией.

Необходимо обосновать, что каждое действующее вещество в составе комбинированного препарата вносит вклад в общий целевой терапевтический эффект и что комбинация сохраняет положительное соотношение «польза-риск». Доступная доказательная база и показания к применению отдельных монокомпонентных препаратов будут определять целевое показание к применению фиксированной комбинации.

Планирование фармакокинетических и фармакодинамических исследований. Требуется связующие исследования, предусматривающие сравнение фармакокинетических данных для комбинированного лекарственного препарата и зарегистрированных монокомпонентных препаратов, применяемых одновременно, а также подтверждение биоэквивалентности. Если комбинированный лекарственный препарат применяется в других дозировках или в другое время, нежели монокомпонентные препараты (или один из монокомпонентных препаратов), требуются дополнительные фармакодинамические и/или клинические данные для подтверждения терапевтической эквивалентности. Если разный режим дозирования приводит к увеличению разовой дозы одного или нескольких компонентов комбинации, следует уделить особое внимание оценке безопасности препарата.

Планирование клинических исследований эффективности/безопасности. Должны быть представлены данные о клиническом применении соответствующих лекарственных препаратов в комбинации. Такими данными могут быть собственные клинические исследования, литературные публикации или их сочетания. Эти данные должны подтверждать рациональность комбинированного применения дей-

ствующих веществ. Для установления положительного соотношения «польза-риск» при применении фиксированной комбинации недостаточно исключительно представления данных о комбинированном применении монокомпонентных лекарственных препаратов.

Специальные критерии применяются к комбинированным лекарственным препаратам, действующие вещества которых имеют разные, но связанные показания к применению, и разные фармакологические мишени (например, фиксированная комбинация для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, содержащая гиполипидемическое и гипотензивное средство). Для каждого из действующих веществ в составе комбинации необходимо подтвердить наличие вклада в общую клиническую эффективность (безопасность) комбинированного лекарственного препарата и положительного соотношения «польза-риск». Кроме того, при отсутствии данных клинических исследований, в которых изучалось влияние действующих веществ в виде монокомпонентных лекарственных средств на клинический исход заболевания (например, на сердечно-сосудистые осложнения), необходимо как минимум установить потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия действующих веществ для изучения возможности и степени модификации их эффекта при совместном применении. Как правило, достаточно представить фармакокинетические данные (результаты исследования лекарственных взаимодействий). Настоятельно не рекомендуется разрабатывать комбинированные лекарственные препараты, содержащие сочетания действующих веществ с несвязанными показаниями к применению.

СЦЕНАРИЙ 3. Комбинированный лекарственный препарат разработан с целью первичной комбинированной терапии пациентов, ранее не получавших лечения ни одним из компонентов комбинации (терапия «наивных» пациентов)

В этой ситуации пациенту сразу назначается комбинированный лекарственный препарат вместо поэтапного добавления компонентов фиксированной комбинации в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение. Определение целевой популяции пациентов требует особого внимания и должно быть обосновано с учетом конкретной терапевтической области, для применения в которой разрабатывается комбинированный лекарственный препарат. Должно быть представлено обоснование того, что польза от одновременного применения двух действующих веществ в качестве начальной терапии (комбинированная терапия первого ряда) перевешивает возможные недостатки (ненужное лечение, проблемы безопасности). При некоторых терапевтических показаниях преимущества применения первичной комбинирован-

ной терапии перед терапией монокомпонентными лекарственными препаратами не требуют дополнительного обоснования.

Планирование фармакокинетических и фармакодинамических исследований. Применяются такие же требования, как в Сценарии 1 («add-on показание»; см. выше).

Планирование клинических исследований эффективности/безопасности. Дизайн исследований клинической эффективности/безопасности для обоснования регистрации комбинированного лекарственного препарата для изначальной терапии пациентов, ранее не получавших лечения ни одним из компонентов комбинации, зависит от целей его разработки (в частности, от того, является ли целью достижение превосходящей эффективности или же повышение безопасности по сравнению с применением монокомпонентных лекарственных препаратов). Если доказано, что монотерапия является недостаточной, а комбинированная терапия целесообразна для достижения желаемого терапевтического эффекта и возможна с этической точки зрения, то решение о применении комбинированного препарата в качестве терапии первой линии должно приниматься при минимальном объеме обоснований (например, разработка комбинированных лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции).

Планирование исследований комбинированных лекарственных препаратов, разработанных с целью превосходящей клинической эффективности. Превосходящая клиническая эффективность комбинации соединений (действующих веществ) может быть достигнута путем сочетания: а) двух (или более) действующих веществ, обладающих установленной эффективностью при целевом показании к применению; б) действующего вещества, которое является «фармакокинетическим усилителем», с одним (или более) действующим веществом с установленной эффективностью при целевом показании к применению; в) одного (или более) действующего вещества, не обладающего собственной эффективностью, с одним (или более) действующим веществом с установленной эффективностью при целевом показании к применению.

Подтверждение превосходящей эффективности комбинации двух (или более) действующих веществ, обладающих установленной эффективностью при целевом показании к применению, и ее приемлемого профиля безопасности следует продемонстрировать в рандомизированном контролируемом исследовании с оценкой клинического исхода в определенной временной точке. Подходящим способом оценки превосходящей эффективности такой фиксированной комбинации и ее приемлемого профиля безопасности является проведение рандомизированного контролируемого исследования в трех группах пациентов со сравнением комбини-

рованного «препарата АВ» с «препаратом А» и «препаратом В». Такое должным образом спланированное исследование с факторным дизайном может послужить основой для применения действующих веществ в выбранных дозах в составе комбинированного лекарственного препарата.

Если разрабатываемый комбинированный лекарственный препарат представляет собой сочетание одного (или более) действующих веществ с действующим веществом, которое является фармакокинетическим усилителем, то при наличии соответствующего обоснования (например, доклинических и/или фармакокинетических и фармакодинамических данных) в клиническое исследование не требуется включать группу сравнения, в которой применяется только фармакокинетический усилитель.

Если одно (или более) из действующих веществ не обладает собственной эффективностью при целевом показании, но анализ модельных данных (например, результаты исследований *in vitro*, доклинических и клинических фармакодинамических исследований) свидетельствует о наличии синергетического эффекта, то необходимо подтвердить более высокую эффективность комбинированного лекарственного препарата по сравнению с одним или несколькими монокомпонентными лекарственными препаратами, содержащими действующие вещества с установленной эффективностью при целевом заболевании.

Дизайн опорных клинических исследований должен соответствовать научным руководствам в области клинической медицины, соответствующей целевым показаниям комбинированного лекарственного препарата. В отдельных ситуациях допустимым является сравнение комбинированного препарата с плацебо или со стандартной терапией вместо сравнения с соответствующими монокомпонентными препаратами. В этом случае требуется также обеспечить прямое сравнение эффекта комбинированного лекарственного препарата с монокомпонентными препаратами, содержащими отдельные действующие вещества с установленной эффективностью при целевом показании.

Планирование исследований комбинированных лекарственных препаратов, разработанных с целью повышения безопасности терапии. Если целью создания комбинированного лекарственного препарата является повышение безопасности, то необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование для подтверждения лучшей безопасности (переносимости) комбинированного лекарственного препарата в сравнении с отдельным(-и) действующим(-и) веществом(-ами). В качестве основного оцениваемого показателя (первичной конечной точки) следует использовать специально выбранное нежелательное явление (явления). Также необходима дополнительная конечная точка эффективности для подтверждения того, что не про-

изошло снижения эффективности комбинации по сравнению с применением действующего вещества (веществ) по отдельности.

Для данного вида клинической разработки комбинированных лекарственных препаратов возможны два варианта. Если одно из действующих веществ добавляется для устранения или ослабления нежелательных явлений, вызываемых другим действующим веществом (веществами), то в клиническое исследование можно не включать группу сравнения с действующим веществом, добавленным для повышения безопасности. Данный вариант возможен в том случае, если доступные доклинические и/или фармакодинамические данные свидетельствуют об отсутствии собственной эффективности в отношении целевого заболевания у вещества, добавленного для повышения безопасности. Если дозировки компонентов в комбинированном лекарственном препарате ниже, чем дозы действующих веществ в зарегистрированных монопрепаратах, необходимо осуществлять сравнение комбинированного (низкодозированного) лекарственного препарата с препаратами, содержащими оптимальные дозы каждого из отдельных действующих веществ.

Планирование исследований комбинированных лекарственных препаратов, разработанных ввиду нецелесообразности (неэтичности) не включения в состав лекарственного препарата одного из компонентов. Монотерапия может не являться приемлемым методом лечения целевого заболевания. Например, при ВИЧ-инфекции/СПИД и некоторых иных вирусных и бактериальных инфекциях монотерапия считается недопустимой в связи с быстро развивающейся лекарственной устойчивостью возбудителей. В этом случае новые комбинированные лекарственные препараты в клинических исследованиях должны изучаться в сравнении со стандартной (общепринятой) терапией комбинированными лекарственными препаратами. Целью таких клинических исследований может быть подтверждение превосходящей эффективности, или улучшенной безопасности, или сопоставимой (не меньшей) эффективности (безопасности) нового комбинированного лекарственного препарата по отношению со стандартной (общепринятой) комбинированной терапией).

Дополнительные требования, предъявляемые к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов, содержащих новое(-ые) действующее(-ие) вещество(-а). Новое действующее вещество — это действующее вещество, ранее не разрешенное к медицинскому применению ни в одном из государств-членов Евразийского экономического союза в виде монокомпонентного(-ых) или комбинированного(-ых) лекарственного(-ых) препарата(-ов) и не применявшееся в мировой клинической практике в составе лекарственного препарата. Если фиксированная комбинация содер-

жит одно (или более) новое действующее вещество, то к разработке такого комбинированного препарата помимо требований, названных в предыдущих разделах, применяются дополнительные требования.

В результате клинической разработки должны быть полностью изучены фармакокинетика (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) нового(-ых) действующего(-их) вещества(-в), профиль лекарственных взаимодействий (в том числе с другими компонентами комбинированного лекарственного препарата), а также фармакокинетика у особых популяций пациентов (требования, предъявляемые к регистрационному досье любого нового действующего вещества).

Требуется полное изучение фармакодинамических свойств нового(-ых) действующего(-их) вещества(-в) при условии особого внимания к фармакологическому синергизму с другим действующим веществом (веществами), входящим в состав комбинированного лекарственного препарата. Кроме того, необходимо оценить риск потенцирования возможных проблем безопасности (например, удлинение интервала QT на электрокардиограмме).

Как правило, требуется программа исследований, аналогичная необходимой для формирования полного регистрационного досье, в том числе включающая проведение клинических исследований, подтверждающих эффективность (безопасность) нового действующего вещества в качестве монотерапии целевого заболевания, спланированных в соответствии с научными рекомендациями (клиническими руководствами) по лечению соответствующих заболеваний.

В некоторых случаях допускается не проводить рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность нового действующего вещества в качестве монотерапии. Это возможно, если новое действующее вещество является фармакокинетическим усилителем, не обладающим собственной фармакологической эффективностью при целевом показании, или же добавляется для повышения безопасности основного действующего вещества. В такой ситуации должно быть представлено соответствующее научное обоснование (например, данные моделирования в биофармацевтическом эксперименте и фармакодинамические данные, полученные для человека).

Планирование исследований комбинированного лекарственного препарата, разрабатываемого как воспроизведенный лекарственный препарат. Разработка воспроизведенного комбинированного лекарственного препарата базируется на подтверждении его биоэквивалентности референтному комбинированному лекарственному препарату. Биоэквивалентность необходимо подтвердить в отношении всех действующих веществ, входящих в состав комбинирован-

ного лекарственного препарата. Фармакодинамические исследования и исследования клинической эффективности/безопасности для таких лекарственных препаратов не требуются. В любом случае, такие исследования не могут заменить неудачное («провальное») исследование биоэквивалентности, не подтвердившее биоэквивалентность воспроизведенной фиксированной комбинации референтному комбинированному препарату.

Использование связующих исследований в качестве доказательной базы для комбинированных лекарственных препаратов. 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. В таком случае требуется подтверждение сходства (подобия) показателей фармакокинетики (как правило, путем подтверждения биоэквивалентности) комбинированного лекарственного препарата и фармакокинетики каждого из действующих веществ, принимаемых в виде комбинации отдельных монокомпонентных лекарственных препаратов. Эффективный дизайн исследования заключается в сравнении результатов введения «препарата АВ» с результатами одновременного применения комбинации «препарата А» и «препарата В» в виде монокомпонентных лекарственных препаратов. В этом случае биоэквивалентность можно оценить для каждого действующего вещества отдельно, учитывая характеристики монокомпонентных лекарственных препаратов (например, высокую вариабельность, узкий терапевтический диапазон, тип действующего вещества по биофармацевтической классификационной системе, соответствующий режим взятия образцов и механизм высвобождения действующего вещества). Следует учесть, что требования к изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным и модифицированным высвобождением различаются.

В случае отличий режима дозирования фиксированной комбинации и соответствующих монокомпонентных препаратов могут потребоваться дополнительные данные.

Не требуется подтверждение сходства (подобия) показателей фармакокинетики, если все описанные выше опорные клинические данные, обосновывающие комбинированное применение, получены для регистрируемого комбинированного лекарственного препарата.

Если действующие вещества комбинированного лекарственного препарата не проникают в системный кровоток, необходимо использовать руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению лекарственных препаратов для местного применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для каждого комбинированного лекарственного препарата программа предрегистрационного клинического исследования должна разрабатываться индивидуально с учетом ряда факторов, таких как фармакологические свойства действующих веществ в составе комбинации, вид лекарственного препарата, наличие/отсутствие зарегистрированных лекарственных средств с аналогичным составом в Российской Федерации и других странах, длительность их медицинского применения, целевая популяция пациентов, планируемые показания к применению и ожидаемые преимущества фиксированной комбинации по сравнению с монокомпонентными лекарственными средствами и иными способами лекарственной терапии. Выбор оптимальной стратегии клинических исследований позволит получить достаточную информацию в отношении эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата для его последующей регистрации в Российской Федерации или в Евразийском экономическом союзе.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front Pharmacol.* 2017;8:100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100>
2. Wirtz VJ, Kaplan WA, Kwan GF, Laing RO. Access to medications for cardiovascular diseases in low- and middle-income countries. *Circulation.* 2016;133(21):2076–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008722>
3. Sylvester KW, Cheng JW, Mehra MR. Esomeprazole and aspirin fixed combination for the prevention of cardiovascular events. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:245–54. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S44265>
4. Roberts DN, Miner PB. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011;3:1–8. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S7329>
5. Devabhaktuni M, Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):377–87. PMID: 19475775
6. McDonagh M, Peterson K, Thakurta SG, Dana T. Drug Class Review: Fixed Dose Combination Drug Products for the Treatment of Type 2 Diabetes and Hyperlipidemia: Final Report [Internet]. Portland

- (OR): Oregon Health & Science University; 2007 Oct. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496342>
7. Steinberg H, Anderson MS, Musliner T, Hanson ME, Engel SS. Management of dyslipidemia and hyperglycemia with a fixed-dose combination of sitagliptin and simvastatin. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:273–82. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S44330>
 8. Canbakan B. Rational approaches to the treatment of hypertension: drug therapy — monotherapy, combination, or fixed-dose combination? *Kidney Int Suppl.* 2013;3(4):349–51. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.75>
 9. Volpe M, Tocci G. Rationale for triple fixed-dose combination therapy with an angiotensin II receptor blocker, a calcium channel blocker, and a thiazide diuretic. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:371–80. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S28359>
 10. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD009868. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>
 11. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health.* 2014;19(5):501–13. <https://doi.org/10.1111/tmi.12297>
 12. Schaecher KL. The importance of treatment adherence in HIV. *Am J Manag Care.* 2013;19(12 Suppl):s231–7. PMID: 24495293
 13. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Pena JM, Arias A, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(12):1235–42. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1346609>
 14. Bourliere M, Adhoute X, Analdi C, Oules V, Benali S, Portal I, et al. Sofosbuvir plus ledipasvir in combination for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1483–94. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1111757>
 15. Nehra V, Rizza SA, Temesgen Z. Sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc).* 2017;53(3):177–89. <https://doi.org/10.1358/dot.2017.53.3.2604176>
 16. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 2001;79(1):61–8. PMID: 11217670
 17. Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-based design of fixed-dose combinations: Principles and application to pediatric anti-tuberculosis therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(5):591–9. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0577-6>
 18. Joshi SR, Ramachandran A, Chadha M, Chatterjee S, Rathod R, Kalra S. Acarbose plus metformin fixed-dose combination in the management of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(11):1611–20. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.932771>
 19. Pfutzner A, Wilhelm B, Forst T. Rosiglitazone and glimeperide: review of clinical results supporting a fixed dose combination. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(2):211–20.
 20. Blonde L, San Juan ZT. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2012;29(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0094-1>
 21. Derom E, Brussels GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:3163–77. <https://doi.org/10.2147/COPD.S92840>
 22. Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2013;14:49. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-49>
 23. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, Tallarida RJ. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J Pain.* 2010;11(8):701–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.12.010>
 24. Błaszczuk B, Miziak B, Czuczwar P, Wierzchowska-Cioch E, Pluta R, Czuczwar SJ. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(8):1–11. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1500895>
 25. Deardorff WJ, Grossberg GT. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3267–79. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86463>
 26. Shah N, Parikh R, Casabona G, Kolhapure S. A new combined vaccine against measles, mumps, rubella and varicella in India. *Indian Pediatr.* 2017;54(12):1041–6. PMID: 29317560
 27. Tan M, Jiang X. Recent advancements in combination subunit vaccine development. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(1):180–5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1229719>
 28. Никитюк НФ, Глущенко ВА, Панин ИВ. Организация иммунопрофилактики лиц с нарушениями в состоянии здоровья. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2016;16(1):35–42. [Nikityuk NF, Glushchenko VA, Panin IV. Scientific and methodical approaches to organizing and conducting immunization in patients with health disorders. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2016;16(1):35–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2016-16-1-35-42>
 29. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update.* 2016;22(5):634–46. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw016>
 30. Galzote RM, Rafie S, Teal R, Mody SK. Transdermal delivery of combined hormonal contraception: a review of the current literature. *Int J Womens Health.* 2017;9:315–21. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S102306>
 31. Аляутдина ОС. Гормональные комбинированные контрацептивы: эволюция отношения польза/риск. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2016;4(4):17–21. [Alyautdina OS. Combined oral contraceptives: evolution of the relationship benefit/risk. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2016; (4):17–21 (In Russ.)]
 32. Inui K, Koike T. Combination therapy with biologic agents in rheumatic diseases: current and future prospects. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(5):192–202. <https://doi.org/10.1177/1759720X16665330>
 33. Day D, Siu LL. Approaches to modernize the combination drug development paradigm. *Genome Med.* 2016;8(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0369-x>
 34. Лиджиева АА, Смолярчук ЕА, Ельцова ЕА. Биоаналоги — преимущества и перспективы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2015;(3):21–4. [Lidzhiyeva AA, Smolyarchuk EA, Eltsova EA. Biosimilars — advantages and prospects. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2015;(3):21–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2015-3-21-24>
 35. Pelfrene E, Pinheiro MH, Cavaleri M. Artemisinin-based combination therapy in the treatment of uncomplicated malaria: review of recent regulatory experience at the European Medicines Agency. *Int Health.* 2015;7(4):239–46. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihv017>
 36. Голоенко НГ, Ягудина РИ, Серпик ВГ, Куликов АЮ. Методологические подходы к оценке орфанных лекарственных препаратов при принятии решений об их включении в программы лекарственного обеспечения: международный опыт и возможные пути его адаптации к условиям системы здравоохранения Российской Федерации. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017;5(2):53–60. [Goloenko NG, Yagudina RI, Serpik VG, Kulikov AYU. Methodological approaches to the assessment of orphan medicinal products when making decisions about their in-

- clusion in the program of medicinal maintenance: international experience and possible ways of its adaptation to the conditions of the health care system of the Russian Federation. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(2):53–60 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2017-5-2-53-60>
37. Kavanagh ON, Albadarin AB, Croker DM, Healy AM, Walker GM. Maximising success in multidrug formulation development: A review. *J Control Release*. 2018;283:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.024>
38. Jayasheel BG. Regulatory requirements for marketing fixed dose combinations. *Perspect Clin Res*. 2010;1(4):120–3. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.71768>
39. Poudel A, Mohamed Ibrahim MI, Mishra P, Palaian S. Assessment of the availability and rationality of unregistered fixed dose drug combinations in Nepal: a multicenter cross-sectional study. *Glob Health Res Policy*. 2017;2:14. <https://doi.org/10.1186/s41256-017-0033-z>
40. Prajapati K, Shah S, Desai M. Critical analysis of cardiovascular and central nervous system fixed dose combinations available in indian market. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12): FC36-FC39. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21515.9049>
41. Shafiq N, Kumar G, Gautam V, Ray P, Malhotra S. Fixed-dose combinations of antimicrobials: A need for special attention. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(2):208–9. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.180305>
42. Gidal BE. Seeking the rational (or at least avoiding the irrational). *Epilepsy Curr*. 2015;15(5):260–2. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-15.5.260>
43. Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):795–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03089.x>
44. Duconge J, Ruaño G. Fixed-dose combination products and unintended drug interactions: urgent need for pharmacogenetic evaluation. *Pharmacogenomics*. 2015;16(15):1685–8. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.123>

ОБ АВТОРЕ

Добровольский Алексей Владимирович, канд. мед. наук, ведущий эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9476-0515>

Статья поступила 07.08.2018
После доработки 20.12.2018
Принята к печати 20.02.2019

AUTHOR

Aleksey V. Dobrovolskiy, Cand. Sci. (Med.), Leading Expert of the Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9476-0515>

Article was received 7 August 2018
Revised 20 December 2018
Accepted for publication 20 February 2019