



О.Ю. Иванова  
О.Л. Шиховцова  

Опыт экспертизы клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов местного действия, проведенных по процедурам Евразийского экономического союза

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

 *Иванова Ольга Юрьевна*; ivanovaou@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В процессе экспертизы протоколов клинических исследований лекарственных препаратов местного действия (ЛПМД) выявляются затруднения, возникающие у разработчиков препаратов при выборе дизайна исследований, конечных точек, популяции, групп сравнения и размера выборки. Анализ типичных ошибок в протоколах клинических исследований позволит сократить количество замечаний при экспертизе и ускорит вывод новых препаратов на фармацевтический рынок.

ЦЕЛЬ. Проанализировать результаты экспертизы клинических исследований ЛПМД, проведенных с учетом дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС), оценить основные преимущества введения дополнительных требований и сохраняющиеся трудности в разработке протоколов, представить рекомендации, позволяющие наиболее эффективно применять существующие нормативные правовые требования.

ОБСУЖДЕНИЕ. С момента вступления в силу Приложений № 11, 12 и 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС в августе 2023 г. накоплен достаточный опыт проведения экспертиз протоколов клинических исследований ЛПМД. При анализе протоколов клинических исследований выявлены наиболее часто встречающиеся замечания и предложены рекомендации по их устранению. Отмечено, что затруднения при разработке протоколов исследований ЛПМД чаще всего вызывают выбор и обоснование первичных и вторичных конечных точек, определение популяции исследования, обоснование численности. Показано, что возможная причина данных затруднений, вероятно, связана с отсутствием подробного описания характеристик исследования в нормативных правовых актах ЕАЭС. При этом отмечено, что наименьшее количество трудностей вызывает разработка протоколов исследования кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения, описанная наиболее полно в законодательстве ЕАЭС и научной литературе.

ВЫВОДЫ. Проведенный анализ протоколов клинических исследований ЛПМД и соответствующих требований ЕАЭС и международных руководств позволил определить основные проблемы, связанные с выбором первичных и вторичных конечных точек исследования, характеристикой популяции и обоснованием ее численности. Представленные рекомендации помогут заявителям в планировании клинических исследований с целью ускорения вывода лекарственных препаратов на фармацевтический рынок.

Ключевые слова: клинические исследования; протокол клинического исследования; исследования биоэквивалентности; экспертиза клинических исследований; лекарственные препараты местного действия; кремы; мази; гели; кортикостероиды

Для цитирования: Иванова О.Ю., Шиховцова О.Л. Опыт экспертизы клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов местного действия, проведенных по процедурам Евразийского экономического союза. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):590–600. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-590-600>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga Yu. Ivanova 
Olga L. Shikhovtsova 

Experience in the Examination of Bioequivalence Clinical Trials of Locally Applied and Locally Acting Medicinal Products in Accordance with the Eurasian Economic Union Procedures

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

✉ **Olga Yu. Ivanova;** ivanovaou@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The examination of protocols for clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products highlights challenges that developers face when selecting the design, endpoints, population, comparison groups, and sample size. An analysis of the most common errors in clinical trial protocols will help minimise the number of comments from protocol reviewers and accelerate the process of bringing novel medicinal products to the pharmaceutical market.

AIM. This study aimed to analyse the results of evaluating clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products conducted with due consideration of the recent additions to the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the Eurasian Economic Union (EAEU); assess the main advantages of the added requirements and the challenges remaining in protocol development; and make recommendations for the most effective application of existing laws and regulations.

DISCUSSION. The Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the EAEU were supplemented with Appendices 11, 12, and 13 in August 2023. Since then, protocol reviewers have accumulated sufficient experience in the examination of clinical trial protocols for locally applied and locally acting medicinal products. This article presents the most frequent comments made during the examination of clinical trial protocols and provides recommendations for corrective actions. The most challenging aspects of drafting a protocol for a clinical trial of a locally applied and locally acting medicinal product include the selection and justification of primary/secondary endpoints and the calculation and justification of the population size. The difficulty is probably due to the lack of a detailed description of study characteristics in EAEU laws and regulations. Locally applied and locally acting corticosteroids are the least challenging medicinal products in terms of protocol drafting because EAEU legislation and scientific publications provide the most detailed guidance for them.

CONCLUSIONS. The analysis of protocols for clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products, relevant EAEU requirements, and applicable international guidelines identified several major challenges, including the selection of primary/secondary endpoints, the characterisation of the trial population, and the justification of the sample size. The recommendations presented in this article will help applicants in planning clinical trials aimed at accelerating the launch of medicinal products into the pharmaceutical market.

Keywords: clinical trials; clinical trial protocol; bioequivalence studies; clinical research evaluation; locally applied and locally acting medicinal products; creams; ointments; gels; corticosteroids

For citation: Ivanova O.Yu., Shikhovtsova O.L. Experience in the examination of bioequivalence clinical trials of locally applied and locally acting medicinal products in accordance with the Eurasian Economic Union procedures. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):590–600. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-590-600>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты местного действия (ЛПМД) наносятся локально и, как предполагается, оказывают свое действие в месте нанесения. К ЛПМД относятся дерматологические средства (кремы, мази, гели), средства для ингаляций (порошки и аэрозоли), глазные капли, ушные капли, назальные капли и спреи, препараты, применяемые вагинально или ректально, которые действуют локально¹. Системное действие, если таковое имеет место, рассматривается для данных препаратов как нежелательный эффект.

При проведении клинического исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности необходимо подтвердить, что разрабатываемый лекарственный препарат (ЛП) обладает теми же характеристиками качества, безопасности и эффективности, что и ранее зарегистрированный препарат сравнения (референтный препарат).

Согласно законодательству Евразийского экономического союза (ЕАЭС)², если невозможно оценить биодоступность лекарственного препарата с использованием фармакокинетических, фармакодинамических конечных точек или конечных точек *in vitro*, такой лекарственный препарат не допускается рассматривать в качестве воспроизведенного лекарственного препарата³. Невозможность проведения клинических исследований биоэквивалентности в отношении лекарственных форм для местного применения обуславливает отнесение данного типа препаратов к гибридным. Вносимые в законодательство ЕАЭС изменения требуют с течением времени анализа эффективности их правоприменения.

Цель работы – проанализировать результаты экспертизы клинических исследований лекарственных препаратов местного действия, проведенных с учетом дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалент-

ности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, оценить основные преимущества введения дополнительных требований и сохраняющиеся трудности в разработке протоколов, представить рекомендации, позволяющие наиболее эффективно применять существующие нормативные правовые требования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основные нормативные правовые акты

В США принято считать, что биодоступность ЛП для местного применения можно оценивать с помощью клинической конечной точки, и такой подход применим в отношении воспроизведенных ЛП. Таким образом, проблема отнесения ЛП к воспроизведенным и гибридным имеет понятийно-терминологическую составляющую [1].

В феврале 2023 г. были опубликованы Приложения № 11–13⁴ к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Правила ЕАЭС). В приложениях представлены требования к проведению клинических исследований ЛП, содержащих известные действующие вещества, в лекарственных формах, оказывающих местное действие, местное действие в желудочно-кишечном тракте, требования к качеству и биоэквивалентности ЛП для местного применения при нанесении на кожу и иными способами локального применения. Приведена подробная информация по программе разработки препаратов для местного применения в зависимости от лекарственной формы препарата, пути введения, способа применения.

Ранее, в сентябре 2020 г., было опубликовано Приложение № 9 «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного

¹ CPMP/EWP/239/95 Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

³ Там же.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

применения»⁵, в котором описаны дизайн исследований, группы, критерии включения и исключения субъектов, способы нанесения и удаления лекарственных препаратов, необходимый анализ результатов.

Также к правилам разработки ЛПДП относятся рекомендации по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов⁶ и рекомендации в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы⁷. Данные рекомендации помогут выбрать дизайн доклинических и клинических исследований назальных лекарственных форм для местного применения и ингаляций.

Ранее требования к разработке данных типов ЛП не были указаны в нормативных правовых актах ЕАЭС, были определены только возможные варианты отказа от проведения клинических исследований для ряда групп ЛПМД при выполнении необходимых условий⁸. При несоответствии этим условиям предлагалось обратиться к другим нормативно-правовым актам ЕАЭС, однако эти акты не были опубликованы на тот момент. Продолжительное время это приводило к затруднениям при разработке программы клинических исследований ЛПДП, в том числе глюкокортикоидных (ГКС) препаратов для местного применения, и требовало обращения к мировой практике.

Представленные руководства⁹ позволяют избежать проведения клинических исследований в соответствии с полной программой клинической и доклинической разработки и ограничиться проведением одного или нескольких исследований, упростив вывод нового препарата на рынок.

Однако следует учесть, что единой процедуры для разнообразных лекарственных форм ЛПДП не существует, имеющиеся руководства

предлагают общие рекомендации, которые следует адаптировать для конкретного продукта.

Различия международных руководств для разработки лекарственных препаратов местного действия

Регуляторными органами США и Европы¹⁰ опубликованы рекомендации и руководства, определяющие необходимость и объем проведения доклинических и клинических исследований, критичные характеристики протоколов клинических и доклинических исследований, а также программ разработки ЛПМД.

Руководства Канады, Европейского союза (ЕС), Японии и США [2] по разработке и регистрации ЛПМД содержат три основных условия: проведение исследований биоэквивалентности по клиническим конечным точкам для большинства ЛПМД; проведение фармакодинамических исследований *in vivo*, в частности, вазоконстрикторного анализа для местных ГКС; освобождение от требований проводить исследования биоэквивалентности растворов для местного применения.

Так как при применении ЛПМД предполагается, как правило, отсутствие абсорбции и системного действия, проведение фармакокинетических исследований *in vivo* (исследований биоэквивалентности) нецелесообразно. В большинстве случаев, даже при системной абсорбции местного дерматологического лекарственного средства, не существует установленной связи между концентрацией препарата в системном кровотоке и его терапевтической эффективностью. Единственная связь, которую обычно можно установить, — это нежелательные явления, возникающие из-за системной абсорбции препарата [3].

В 2018 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) выпущен «Проект руководства по качеству

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 17 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов».

⁷ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «О Руководстве по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых».

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁹ Приложения № 11, 12 и 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

¹⁰ FDA-2022-D-1864 Physicochemical and structural (Q3) characterization of topical drug products submitted in ANDAs. FDA; 2022. CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018. CPMP/EWP/239/95 Rev. 1 Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

и эквивалентности препаратов местного действия»¹¹, в котором представлены различные сценарии оценки терапевтической эквивалентности ЛПМД. Проект руководства предлагает подход «один на все случаи жизни» и научное обоснование по разработке ЛПМД для фармацевтических компаний¹², связанное с необходимостью установить стандарты и критерии, которые позволят обеспечить безопасность ЛПМД для пациентов.

В отличие от руководств ЕМА, действующих на территории ЕС, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) предлагает руководства по конкретным продуктам и активно обсуждает вопросы, связанные с подтверждением эквивалентности ЛПМД¹³. При регистрации ЛПМД в США предусмотрено предоставление сокращенного регистрационного досье, при этом препараты должны быть как фармацевтически эквивалентными, так и биоэквивалентными эталонному препарату, чтобы подтвердить, что оба продукта терапевтически эквивалентны [3]. Следует отметить, что в рамках законодательства FDA исследования по клиническим конечным точкам также относятся к виду исследований биоэквивалентности.

Чтобы считаться фармацевтически эквивалентными, два продукта должны содержать одинаковое количество одной и той же лекарственной субстанции и иметь одинаковую лекарственную форму с одинаковыми показаниями и способами применения. Ожидается, что терапевтически эквивалентные препараты будут иметь такой же клинический эффект и профиль безопасности и могут быть взаимозаменяемы. Биоэквивалентность исследуемых ЛП должна быть подтверждена с использованием наиболее точного, чувствительного и воспроизводимого метода¹⁴.

Программа разработки и дизайн исследований

В работе D. Lourenço и соавт. в 2024 г. [4] было показано, что разработка ЛПМД остается сложной

задачей, несмотря на непрекращающиеся исследования механизмов фармакологического действия этих препаратов. Ранее клинические исследования по клиническим конечным точкам считались рекомендованным вариантом для демонстрации биоэквивалентности между препаратами для местного применения. Как и в случае с препаратами системного действия, для ЛПМД необходимо показать, что препарат, подлежащий регистрации, терапевтически эквивалентен уже одобренному препарату, т.е. что оба продукта эквивалентны с точки зрения эффективности и безопасности. После подтверждения эквивалентности имеющиеся данные по референтному препарату могут быть применимы к изучаемому препарату¹⁵.

Для демонстрации терапевтической эквивалентности необходимо проведение клинического исследования, особенно в отношении препаратов для местного применения, однако могут быть использованы или разработаны другие модели. Согласно мировой практике с целью подтверждения безопасности и эффективности ЛПДП все еще требуется проведение клинического исследования по клиническим конечным точкам [5, 6]. Данный вид клинических исследований требует значительных финансовых и временных ресурсов.

Фармакодинамические исследования также могут быть использованы для подтверждения биоэквивалентности, однако они применимы только для ГКС препаратов для местного применения¹⁶. Для данной группы препаратов разработан наиболее изученный дизайн, который активно используется в мировой практике с 1995 г.¹⁷ [4].

Клинические исследования по клиническим конечным точкам применимы ко всем ЛП для подтверждения их эквивалентности, однако высокая вариабельность, присущая ЛПМД, делает эти исследования относительно нечувствительным, дорогостоящим и трудоемким методом, требующим участия большого

¹¹ CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018.

¹² CPMP/EWP/239/95 Rev. 1 Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

¹³ Draft Guidance on Acyclovir. FDA; 2021.

Draft Guidance on Metronidazole. FDA; 2024.

Draft Guidance on Diclofenac Sodium. FDA; 2024.

¹⁴ 21CFR320 Bioavailability and bioequivalence requirements. United States Government Publishing Office; 2024.

¹⁵ CPMP/EWP/239/95 Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. EMEA; 1995.

¹⁶ Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения».

¹⁷ FDA-2022-D-2170 Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence. FDA; 2023.

количества субъектов исследования. При этом существуют альтернативные методы, способные обеспечить лучше стандартизованный анализ и требующие меньших временных и финансовых затрат.

Исследования *in vitro*

В настоящее время активно обсуждается возможность применения суррогатных методов *in vitro* и *in vivo* для оценки эквивалентности ЛПМД¹⁸ [4, 7, 8]. Эти методы требуют обоснования и валидации методики¹⁹.

Согласно мировой практике, рекомендуемые анализы *in vitro* включают тестирование высвобождения (*in vitro* release testing, IVRT) и проникновения (*in vitro* permeation testing, IVPT), тогда как тестирование *in vivo* включает фармакодинамические исследования для препаратов ГКС с использованием вазоконстрикторной активности стероидов до побледнения кожи в месте нанесения²⁰ и фармакокинетические исследования с использованием соскоба липкой лентой²¹. Основным недостатком этих методов является отсутствие количественной оценки препарата в жизнеспособном эпидермисе и дерме, которые являются местом фармакологического действия ЛПМД при большинстве дерматологических заболеваний. Действительно, хотя эпидермис и дерма присутствуют в образцах кожи, используемых для IVPT, биоэквивалентность препаратов оценивается по их способности доставлять эквивалентные количества препарата туда, где их обнаружение не предполагается: трансдермальное проникновение локально действующих препаратов и их системное поглощение *in vivo* нежелательны, поскольку увеличивают риск побочных эффектов [9]. Разработка исследований IVPT и IVRT, условия и методы их проведения подробно описаны в опубликованных приложениях²² и позволяют достаточно однозначно определить возможность их проведения для конкретного препарата с учетом особенностей лекарственной формы, показателей качества и критериев биоэвивера для мягких лекарственных форм.

Исследования показателей качества и выбор лекарственной формы

При разработке нового ЛПДП необходимо иметь в виду, что выбор лекарственной формы препарата будет влиять на выбор программы его доклинических и клинических исследований. Должен быть достигнут баланс между реологическими характеристиками мягкой лекарственной формы с точки зрения удобства использования препарата, его физико-химической стабильностью и другими свойствами, определяющими функциональность ЛПМД для воспроизведения целевых профилей эффективности и безопасности [10]. Реологические свойства влияют не только на текстуру препарата, но и на высвобождение лекарственного средства из полутвердой матрицы и, следовательно, на его всасывание через кожу [11].

Для того чтобы ЛПМД, в частности дерматологический препарат местного действия, был клинически эффективным, необходимо обеспечить эффективную доставку лекарственного средства к месту воздействия на кожу. Основная задача заключается в том, чтобы лекарственное средство высвобождалось из носителя и достигало целевого участка воздействия, вызывая желаемый терапевтический эффект [3].

Наиболее часто применяемыми лекарственными формами ЛПМД являются таблетки для рассасывания, а также формы для ректального и вагинального введения²³. Используются также растворы (водные или масляные), кремы, пены, гели, лосьоны, мази, пасты и спреи. Различные лекарственные формы предполагают использование различных вспомогательных веществ, которые могут влиять на всасывание лекарственного средства и его эффективность.

Опыт экспертизы

На основании опыта проведенных экспертиз ЛПМД был сделан анализ наиболее часто встречающихся замечаний к протоколам клинических исследований и программам разработки ряда лекарственных форм отдельных международных непатентованных наименований (МНН).

¹⁸ FDA and Center for Research on Complex Generics Co-Hosted Workshop: *In Vitro* Release Test (IVRT) and *In Vitro* Permeation Test (IVPT) Methods: Best Practices and Scientific Considerations for ANDA Submissions. FDA; 2021.

¹⁹ Приложение № 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

²⁰ CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018. FDA-2022-D-2170 Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence. FDA; 2023.

²¹ CHMP/QWP/708282/2018 Draft guideline on quality and equivalence of topical products. EMA; 2018.

²² Приложение № 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

²³ Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. FDA; 2015.

Всего с момента вступления в силу Приложений № 11–13²⁴ к Правилам ЕАЭС на экспертизу возможности проведения клинических исследований было подано более 550 протоколов клинических исследований, из них более 50 протоколов для препаратов в лекарственных формах для местного применения. Наиболее часто встречались протоколы исследований дерматологических лекарственных форм: крем, мазь, гель, паста для наружного применения, шампунь. Далее по частоте встречаемости следовали протоколы исследований спреев назальных дозированных, таблеток для рассасывания, препаратов для вагинального или ректального применения. Наиболее часто на экспертизу поступали протоколы исследований комбинированных препаратов с МНН бетаметазон+гентамицин+клотримазол, флутиказон, флутипрофен, клобетазол.

Типичные замечания. Для 90% представленных протоколов исследований назальных лекарственных форм были замечания по представлению данных анализа качественного и количественного состава действующих и вспомогательных веществ для дерматологических лекарственных форм изучаемого препарата по отношению к референтному и влиянию их возможных различий на физико-химические свойства, микроструктуру, биофармацевтические характеристики препарата, pH, вязкость, фармакокинетические параметры, безопасность и эффективность препарата в соответствии с требованиями Приложений № 11 и 13²⁵.

При разработке препаратов, оказывающих местное действие в полости рта и (или) в гортани и глотке, также следует предоставлять данные по качественному и количественному сравнению состава действующих и вспомогательных веществ исследуемого и референтного ЛП. Любые различия, даже во вспомогательных веществах, в том числе во вкусовых добавках, могут повлиять на количество вырабатываемой слюны, рассасывание препарата, а следовательно, изменять локальное действие препарата, время его нахождения на целевом участке.

При разработке ГКС-содержащих назальных спреев следует помнить о необходимости предоставить данные проведенных исследований *in vitro* по сопоставимости исследуемого и референтного препарата, в том числе

по показателям однократного срабатывания (число срабатываний), размеру частиц, сравнительным данным распределения капель по размеру, схемы/характера распыления, формы распыления (оценка овальности и диаметра частиц (D_{max} , D_{min}), их отношения), геометрии шлейфа (длина, ширина, угол), представить сравнительную информацию о конструктивных элементах дозирующего устройства, доставляемой дозе спреев в соответствии с требованиями ЕАЭС, обосновывающими выбор серии препарата исследования и его сопоставимость с референтным.

При разработке назальных препаратов ГКС очень важно воспроизвести конструкцию устройства, учитывая удобство ее использования для пациента. Необходимо учитывать возможность замены для пациента тестируемого и референтного устройств. Для этого разработчику необходимо собрать информацию о типах устройств для назального введения, применяемых в Российской Федерации. Необходимо также обосновать все различия по составу вспомогательных веществ, так как они оказывают значительное влияние не только на эффективность ЛП для назального введения, но и на его местную безопасность [12, 13].

Тип исследования. Для большинства ЛПМД требуется проведение клинического исследования терапевтической эквивалентности. Согласно мировой практике по проведению данного вида исследований, это должны быть исследования по клиническим конечным точкам. Разработчики не всегда следуют указанным рекомендациям, выбирая, например, исследование биоэквивалентности по фармакокинетическим параметрам, что зачастую не может быть принято как единственное исследование для ЛПМД.

Дизайн исследования. Для оценки терапевтической эквивалентности ЛПМД проводят исследования не меньшей эффективности с обоснованием границ признания и (или) с введением группы плацебо. Также рекомендации по введению группы плацебо указаны в ряде препарат-специфических руководств²⁶. Данное требование согласуется с Правилами ЕАЭС (Приложение № 11).

При разработке протоколов клинических исследований препаратов в лекарственных формах, оказывающих местное действие в полости

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁶ Draft guidance on fluticasone propionate; salmeterol xinafoate. FDA; 2013. Draft guidance on terbinafine hydrochloride. FDA; 2019.

рта и (или) в гортани и глотке следует обратить внимание на схему принятия решений, указанную в Приложения № 12 к Правилам ЕАЭС. Выбор дизайна исследований необходимо обосновать с учетом характеристик, оказывающих влияние на высвобождение действующего вещества *in vivo* и его локальную доступность. При оценке протоколов клинических исследований данной группы препаратов было отмечено, что для большинства протоколов требовалось предоставить дополнительное обоснование выбранного дизайна исследования, так как не все фармакологические особенности препарата были учтены на этапе разработки протокола. Так, при рассасывании препарата в полости рта часть его может всасываться в желудочно-кишечном тракте, и это необходимо учитывать при изучении фармакокинетических параметров.

Исследования с клиническими конечными точками по возможности планируют как рандомизированные слепые параллельные исследования с использованием плацебо [3].

Выбор популяции/нозологий исследования.

Исследование эффективности с клиническими конечными точками необходимо проводить по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Если у референтного ЛП существует несколько показаний к применению, предпочтение отдается показанию, наиболее чувствительному к различиям в месте применения препарата. В некоторых случаях выбранная клиническая конечная точка может быть нечувствительна к различиям в составах препаратов. Таким образом, выбор клинической конечной точки имеет решающее значение, поскольку выявление различий эффективности исследуемых препаратов зависит от соотношения «длительность воздействия дозы – ответ» для конкретного ЛП и показания к его применению [3].

Еще одна группа замечаний при экспертизе документов относилась к описанию популяции исследования. Необходимо максимально подробно описывать популяцию, включая степень тяжести заболевания у пациента, стадию заболевания, локализацию процесса. Следует учесть, что выбор локализации патологического процесса (особенно для дерматологических ЛП) должен проводиться с учетом легкости нанесения ЛП, особенностей кожного покрова

различных частей тела, с оценкой очагов заболевания и подробно описан в препарат-специфичных руководствах²⁷. Необходимо учитывать различия шкал по оценке кожных процессов.

Выбор группы сравнения. Исследования в группе плацебо должны подтвердить, что выбрана достаточно чувствительная дозировка препарата, чтобы гарантировать достижение эффекта и выявить различия между методами лечения. Так, согласно п. 13 ч. III Приложения № 11 к Правилам ЕАЭС необходимо включение в клиническое исследование трех групп добровольцев, чтобы сравнить действие плацебо, исследуемого ЛПМД и референтного препарата.

Выбор референтного препарата должен быть произведен в соответствии с требованиями ст. 18 Правил ЕАЭС²⁸. Если для исследуемого ЛП оригинальный препарат отсутствует в обращении на фармацевтическом рынке, то в качестве референтного выбирают препарат, одобренный Экспертным комитетом по лекарственным средствам.

Выбор первичной конечной точки. В исследовании должна быть выбрана наиболее чувствительная конечная точка для изучаемого ЛП в рамках показаний к его применению. В некоторых случаях при ошибках выбора клиническая конечная точка может быть нечувствительна к различиям в составах препаратов. Требования ЕАЭС по разработке ЛПМД не содержат конкретных рекомендаций по выбору первичной конечной точки, поэтому необходимо следовать существующим препарат-специфичным руководствам, в которых описаны валидированные первичные конечные точки для препаратов определенных МНН и групп заболеваний.

Выбор первичной конечной точки должен быть обоснован в протоколе исследования. Около 80% протоколов при экспертизе имели замечания к выбранной первичной конечной точке, и в 20% случаев потребовалась ее изменение. Изменение первичной конечной точки исследования ведет к значительной переработке протокола, перерасчету размера выборки, изменению расписания визитов, сроков оценки и других критичных характеристик исследования. При ошибке в выборе первичной конечной точки разработчик рискует провести некачественное клиническое исследование и не получить

²⁷ Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения».

²⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

достоверные данные по сравнительной эффективности препарата, что не позволит зарегистрировать препарат.

При выставлении замечания к первичной конечной точке в 90% случаев требовалось обосновать продолжительность и периодичность ее оценки в соответствии с требованиями к разработке протоколов клинического исследования.

Расчет размера выборки. Замечания к расчету размера выборки встречались более чем в 60% рассмотренных протоколов. Необходимо учитывать, что обоснование расчета размера выборки включает в себя обоснование всех используемых в расчете величин²⁹, при этом статистическая оценка размера выборки должна определяться вариабельностью данных, ожидаемой величиной терапевтического эффекта, оговоренной (малой) вероятностью ошибки, выбором групп пациентов или вторичными конечными точками. Следует особо тщательно относиться к выбору границы не меньшей эффективности, учитывая рекомендации ЕМА и FDA³⁰.

Методика применения препаратов. Для препаратов, применяемых в дерматологии, важным этапом является разъяснение методики применения препарата, обучение пациента, указание количества наносимого препарата (например: тонкий слой, размер – на кончике пальца или с горошину, указать в граммах), описание контроля нанесения препарата, веса упаковки (должны быть взвешены до и после дозирования, после возвращения), должно быть рассчитано количество выдаваемого пациенту препарата, предусмотрены и описаны стандартные процедуры ухода за кожей и ее гигиенической обработки в соответствии с препарат-специфичными руководствами и требованиями ЕАЭС³¹.

Выбор места нанесения препарата в исследованиях имеет решающее значение, поскольку

биодоступность препарата может значительно отличаться при нанесении на кожу волосистой части головы и кожу подошвы стопы [14, 15].

Результаты экспертизы протоколов клинических исследований препаратов ГКС для местного применения необходимо рассмотреть отдельно. За три года, прошедших с момента вступления в силу Приложения № 9 к Правилам ЕАЭС³², по препаратам ГКС для местного применения было рассмотрено наименьшее количество протоколов клинических исследований. В работе было два пилотных клинических исследования и одно опорное клиническое исследование. При этом протоколы полностью соответствовали требованиям Приложения № 9 к Правилам ЕАЭС и были одобрены.

Подход к фармакодинамическому исследованию *in vivo* препаратов ГКС для местного применения основан на оценке видимой реакции побледнения кожи в месте нанесения в результате сужения сосудов микроциркуляторного русла с течением времени [13, 16]. Данный подход был принят еще в 1995 г. FDA³³ и согласуется с современными требованиями ЕАЭС. Рекомендуется проводить как пилотное, так и основное исследование биоэквивалентности [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа протоколов клинических исследований лекарственных препаратов местного действия (ЛПМД), представленных на экспертизу после публикации дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС, следует отметить, что введение обновленных рекомендаций позволило разработчикам верно определить программу клинической разработки ЛПМД, выбрать дизайн клинических исследований и цели исследований. Руководством, наиболее подробно описывающим критичные аспекты программы разработки

²⁹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов».

³⁰ EMEA/CPMP/EWP/2158/99 Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA; 2005.

FDA-2010-D-0075 Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness. Guidance for industry. FDA; 2016.

³¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 11 от 17.07.2018 «О руководстве по общим вопросам клинических исследований».

³² Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. «Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения».

³³ FDA-2022-D-2170 Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence. Guidance for industry. FDA; 2023.

ЛПМД и протоколов исследований, является Приложение № 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС. Подтверждением этому служит быстрое одобрение проколов клинических исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения либо с отсутствием замечаний, либо с минимальными уточняющими правками.

Многообразие лекарственных форм, описанных в Приложениях № 11, 12 и 13 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС, не позволяет определить конкретные требования к другим критическим характеристикам протоколов клинических исследований: выбору первичных и вторичных конечных точек,

характеристике популяции исследования, обоснованию численности. Однако в совокупности с информацией, изложенной в препарат-специфичных руководствах, вышеуказанные дополнения позволят разработать протокол клинического исследования, должным образом подтверждающий безопасность и эффективность изучаемого ЛПМД с целью последующей регистрации.

Анализ практики применения дополнений к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС позволил выявить как положительные стороны принятых решений, так и возможные проблемы разработки ЛПМД, оценить основные преимущества введения новых требований и сохраняющиеся трудности разработки протоколов клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ниязов РР, Рождественский ДА, Васильев АН, Гавришина ЕВ, Драницына МА, Куличев ДА. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. *Ремедиум*. 2018;(7–8):6–19. Niyazov RR, Rozhdestvenskiy DA, Vasiliev AN, Gavrishina EV, Dranitsyna MA, Kulichev DA. Regulatory aspects of marketing authorization of generic and hybrid medicinal products in the Eurasian Economic Union. *Remedium*. 2018;(7–8):6–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19>
2. Braddy AC, Davit BM, Stier EM, Conner DR. Survey of international regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products. *AAPS J*. 2015;17(1):121–33. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9679-3>
3. Lawrence XY, Li BV, eds. *FDA bioequivalence standards*. New York: Springer; 2014.
4. Lourenço D, Miranda M, Sousa JJ, Vitorino C. Therapeutic-driven framework for bioequivalence assessment of complex topical generic drug products. *Int J Pharm*. 2024;661:124398. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124398>
5. Miranda M, Sousa JJ, Veiga F, Cardoso C, Vitorino C. Bioequivalence of topical generic products. Part 2. Paving the way to a tailored regulatory system. *Eur J Pharm Sci*. 2018;122:264–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.011>
6. Minghetti P, Musazzi UM, Casiraghi A, Rocco P. Old active ingredients in new medicinal products: is the regulatory path coherent with patients' expectations? *Drug Discov Today*. 2020;25(8):1337–47. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.013>
7. Mohan V, Wairkar S. Current regulatory scenario and alternative surrogate methods to establish bioequivalence of topical generic products. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;61(1):102090. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102090>
8. Yacobi A, Shah VP, Bashaw ED, Benfeldt E, Davit B, Ganes D, et al. Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. *Pharm Res*. 2014;31(1):837–46. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1259-1>
9. Quartier J, Capony N, Lapteva M, Kalia YN. Cutaneous biodistribution: a high-resolution methodology to assess bioequivalence in topical skin delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):484. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090484>
10. Volonte P, Musazzi UM, Arnaboldi L, Ortenzi MA, Casiraghi A, Cilurzo F, et al. Equivalence assessment of creams with quali-quantitative differences in light of the EMA and FDA regulatory framework. *Eur J Pharm Sci*. 2024;195:106726. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106726>
11. Krishnaiah YSR, Xu X, Rahman Z, Yang Y, Katragadda U, Lionberger R, et al. Development of performance matrix for generic product equivalence of acyclovir topical creams. *Int J Pharm*. 2014;475(1–2):110–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.034>
12. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol*. 1962;86(5):608–10. <https://doi.org/10.1001/archderm.1962.01590110044005>
13. Stoughton RB. Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol*. 1987;123(10):1312–4. <https://doi.org/10.1001/archderm.1987.01660340074023>
14. Stoughton RB. Percutaneous absorption of drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1989;29:55–69. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.29.040189.000415>
15. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*. 2010;392(1–2):1–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.017>
16. Stoughton RB. Vasoconstrictor assay – specific application. In: Maibach HI, Surber C, eds. *Topical corticosteroids*. Basel: Karger; 1991. P. 42–53. <https://doi.org/10.1159/000419858>
17. Singh G. JP, Adams WP, Lesko LJ, Shah VP, Molzon JA, Williams RL, et al. Development of *in vivo* bioequivalence methodology for dermatologic corticosteroids based on pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):346–57. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.a101209>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О.Ю. Иванова* – идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *О.Л. Шиховцова* – сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga Yu. Ivanova* elaborated the study idea, collected and collated data, analysed and summarised literature data, and approved the final version of the manuscript for publication. *Olga L. Shikhovtsova* collected and collated data, analysed and summarised literature data, revised and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Иванова Ольга Юрьевна / Olga Yu. Ivanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2670>

Шиховцова Ольга Леонидовна / Olga L. Shikhovtsova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3985-1985>

Поступила 30.08.2024

После доработки 02.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Received 30 August 2024

Revised 2 October 2024

Accepted 21 October 2024