

Volume 9, No. 1 2019

ISSN 1991-2919 (Print)

ISSN 2619-1172 (Online)

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**THE BULLETIN OF THE SCIENTIFIC CENTRE
FOR EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS**

www.vedomostincesmp.ru

Том 9, № 1 2019

Архив журнала размещен в российских и международных реферативных и индексных базах данных: «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), «КиберЛенинка», «Соционет», Российской государственной библиотеке, Академии Google (Google Scholar), BASE (Bielefeld Academic Search Engine), Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, WorldCat.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,429 (без самоцитирования).

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.vedomostincesmp.ru.

Все статьи проходят рецензирование двумя рецензентами.
Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит четыре раза в год

Основан в **2005** году

Главный редактор доктор медицинских наук Ю. В. Олефир

Москва

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» — это рецензируемый научно-практический журнал, который ориентирован на разработчиков и производителей лекарственных средств, работников контрольно-разрешительной системы и государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств, сотрудников научно-исследовательских институтов, преподавателей и студентов медицинских, фармацевтических вузов, врачей и провизоров.

К рассмотрению в журнале принимаются научные статьи, тематика которых соответствует следующим группам специальностей: 14.01.00 Клиническая медицина, 14.03.00 Медико-биологические науки, 14.04.00 Фармация.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Аляутдин Ренат Николаевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В. В. Закусова (Москва, Россия)

Иванов Максим Борисович, д-р мед. наук, Институт токсикологии (Санкт-Петербург, Россия)

Киселева Нина Михайловна, д-р биол. наук, проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьева Вера Ивановна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Пятигорская Наталья Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Титова Анна Васильевна, д-р фарм. наук, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Якушева Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алешкин Владимир Андрианович, д-р биол. наук, проф., МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (Москва, Россия)

Бобизода Гуломқодир Муқаммал, д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Таджикистан)

Борисевич Игорь Владимирович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОР:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Лепяхин Владимир Константинович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Муляр Александр Георгиевич, д-р мед. наук, проф., МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Свиштунов Андрей Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Яворский Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф., ПушГЕНИ (Пушино, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Молчан Нина Валерьевна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОР ПЕРЕВОДА:

Губарева Ольга Николаевна, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

«The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» is a peer-reviewed scientific and practical journal which is primarily addressed to drug developers and manufacturers of medicines, control and licensing system officers, state regulators in the sphere of medicinal products circulation, staff members of scientific research institutes, lecturers and students of medicine and pharmacy faculties, doctors and pharmacists.

Articles submitted for publication in the journal should pertain to one of the following specialist fields: 14.01.00 Clinical Medicine, 14.03.00 Medico-Biological Sciences, 14.04.00 Pharmacy.

EDITOR-IN-CHIEF:

Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF:

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Maxim B. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Institute of Toxicology (Saint Petersburg, Russia)

Nina M. Kiseleva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Scientific-Production Association «HOME OF PHARMACY» (Leningrad Oblast, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vera I. Prokofieva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Pyatigorskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena I. Sakanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Anna V. Titova, Dr. Sci. (Pharm.), Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Elena N. Yakusheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Vladimir A. Aleshkin, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology (Moscow, Russia)

Gulomkodir M. Bobizoda, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Ayni Tajik State Pedagogical University (Dushanbe, Tajikistan)

Igor V. Borisevich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir G. Kukes, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR:

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITOR:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir K. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alexander G. Mulyar, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Andrey A. Svistunov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexander N. Yavorsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pushchino State Institute of Natural Sciences (Pushchino, Russia)

SCIENCE EDITORS:

Nina V. Molchan, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

TRANSLATION EDITOR:

Olga N. Gubareva, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Том 9, № 1 2019

ОБЗОРЫ

А. И. Губенко, Н. Н. Еременко

Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С. 6

А. В. Добровольский

Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства. 14

Д. П. Ромодановский, Н. Н. Еременко, Д. В. Горячев

Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением. 28

А. В. Тихомирова

Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. 34

В. А. Шевцов, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев, И. Н. Индикова, Е. Э. Евреинова,

А. В. Рукавишников, Л. М. Хантимирова, Д. В. Горенков

Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом. 41

Д. П. Андреев, А. В. Козлов

Формирование концепции информационно-аналитической базы стандартных образцов. 49

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С. В. Моисеев, Н. Е. Кузьмина, А. И. Лутцева

Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. 54

ЮБИЛЕЙ

Лилия Владимировна Корсун (к 50-летию со дня рождения). 64

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

E-mail: vedomosti@expmed.ru

Тел.: +7 (495) 625-43-48, доб. 63-33, 63-34, 63-41

Сайт: www.vedomostinccsmp.ru

Издатель: ООО «НЭИКОН ИСП»

Юридический адрес: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4

Тел./факс: +7 (499) 754-99-94

E-mail: isupport@neicon.ru

Сайт: https://neicon.ru/

Подписано в печать: 20.02.2019

Формат 60×90/8. Печ. л. 8,25

Бумага мелованная. Печать офсетная

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2019

VEDOMOSTI NAUCHNOGO TSENTRA EKSPERTIZY SREDSTV MEDITSINSKOGO PRIMENENIYA

[The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products]

CONTENTS

Volume 9, No. 1 2019

REVIEWS

A. I. Gubenko, N. N. Eremenko

Planning a Programme of Pre-authorisation Clinical Trials of Medicines
for the Treatment of Chronic Hepatitis C. 6

A. V. Dobrovolskiy

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. 14

D. P. Romodanovsky, N. N. Eremenko, D. V. Goryachev

Regulatory Requirements of the European Medicines Agency for Evaluation of Bioequivalence
of Modified-release Medicinal Products. 28

A. V. Tikhomirova

Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Anticancer Medicines. 34

**V. A. Shevtsov, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev, I. N. Indikova, E. E. Evreinova, A. V. Rukavishnikov,
L. M. Khantimirova, D. V. Gorenkov**

Post-approval Variations to Dossiers for Vaccines: Analysis of Regulatory
and Methodological Approaches Used in the Russian Federation and Abroad. 41

D. P. Andreev, A. V. Kozlovich

Conceptualisation of an Information Analytical Database of Reference Standards. 49

ORIGINAL ARTICLES

S. V. Moiseev, N. E. Kuz'mina, A. I. Luttseva

Development of Identification Test Methods for Triptorelin Acetate and Goserelin Acetate Substances
using NMR spectroscopy. 54

ANNIVERSARY

Lilia Vladimirovna Korsun (on the 50th Anniversary) 64

Mass media registration certificate: PI No. FS77-53169 of March 14, 2013

Founder: Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Publisher: «NEICON ISP» LLC
Registered office: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow
115114, Russian Federation
Tel./fax: +7 (499) 754-99-94
E-mail: isupport@neicon.ru
Website: <https://neicon.ru/>

Postal address: 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
E-mail: vedomosti@expmed.ru
Tel.: +7 (495) 625-43-48, ext. 63-33, 63-34, 63-41
Website: www.vedomostincesmp.ru

Passed for printing: February 20, 2019
Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 8,25
Enamel-paper. Offset printing

© Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2019



Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С

А. И. Губенко*, Н. Н. Еременко

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. Ассамблея Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. определила глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию данных инфекций к 2030 г. Важнейшими целями данной программы, принятой 194 странами мира, являются сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90 % и числа случаев смерти от него на 65 % по сравнению с уровнем 2016 г. В связи с этим очевидна актуальность разработки препаратов для лечения хронического гепатита С. Целью работы являлось определение основных подходов к планированию программ разработки регистрационных клинических исследований основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического гепатита С. В статье описаны современные подходы к лечению хронического гепатита С, приведен перечень зарегистрированных в Российской Федерации препаратов прямого противовирусного действия, безинтерфероновых и интерферон-содержащих схем лечения данной нозологии. На основании актуальных требований, действующих в Российской Федерации: Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», рекомендаций «Руководство по экспертизе лекарственных средств», «Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», а также с учетом рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США рассмотрены вопросы планирования программ разработки регистрационных клинических исследований лекарственных препаратов интерферона альфа и препаратов прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: хронический гепатит С; регистрационные клинические исследования; препараты интерферона альфа; препараты прямого противовирусного действия; безинтерфероновые схемы; интерферон-содержащие схемы

Для цитирования: Губенко АИ, Еременко НН. Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):6–13. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-6-13>

***Контактное лицо:** Губенко Анна Игоревна; Gubenko@expmed.ru

Planning a Programme of Pre-authorisation Clinical Trials of Medicines for the Treatment of Chronic Hepatitis C

A. I. Gubenko*, N. N. Eremenko

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

Abstract. In 2016 the WHO Assembly defined a global strategy to combat viral hepatitis viruses, which seeks to eliminate these infections by 2030. The most important goals of this programme, adopted by 194 countries, are to reduce the incidence of viral hepatitis by 90 % and mortality rates — by 65 % as compared to the levels observed in 2016. Therefore, there is an obvious need for development of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. The aim of the present paper was to determine basic approaches to planning pre-authorisation clinical trials for the main groups of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. The paper summarises the current trends in the treatment of chronic hepatitis C; it lists medicines with direct antiviral effect that are currently registered in the Russian Federation, as well as interferon-free and interferon-containing regimens for the treatment of this disease. The authors examined the current requirements in force in the Russian Federation, namely: the Federal Law No. 61-FZ «On circulation of medicines» dated April 12, 2010, the Guideline on Evaluation of Medicinal Products, the Clinical Recommendations for Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Hepatitis C, as well as recommendations of the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration in order to analyse the planning of programmes of pre-authorisation clinical trials of interferon alfa products and direct antivirals.

Key words: chronic hepatitis C; pre-authorisation clinical trials; interferon alfa products; direct antivirals; interferon-free regimens; interferon-containing regimens

For citation: Gubenko AI, Eremenko NN. Planning a programme of pre-authorisation clinical trials of medicines for the treatment of chronic hepatitis C. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):6–13. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-6-13>

***Corresponding author:** Anna I. Gubenko; Gubenko@expmed.ru

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более 20 лет назад и является одним из наиболее распространенных этиологических агентов, вызывающих хроническое заболевание печени¹. Круг проблем, обусловленных этой инфекцией, чрезвычайно широк: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [1–3], что приводит к необходимости обсуждения стратегии борьбы с этим заболеванием на международном уровне. В 2016 г. Ассамблея Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработала глобальную стратегию по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающую элиминацию данных инфекций к 2030 г. Программа была принята 194 странами мира. Важнейшей целью этой программы является сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90 % и числа случаев смерти от них на 65 % по сравнению с уровнем 2016 г.²

Таким образом, очевидна актуальность разработки препаратов для лечения хронического гепатита С (ХГС). Для корректного планирования программы регистрационных клинических исследований необходимо понимание методологии лечения ХГС и эволюционных изменений подходов к нему.

Целью работы являлось определение основных подходов к планированию программ разработки регистрационных клинических исследований двух основных групп лекарственных препаратов (препаратов интерферона альфа и препаратов прямого противовирусного действия), применяемых для лечения хронического гепатита С.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Использование интерферона альфа (ИНФ альфа) в составе противовирусной терапии ХГС является базовой составляющей лечебных схем данной нозологии. Более 15 лет стандартом терапии ХГС являлось использование пегилированного интерферона (ПэгИНФ альфа) и рибавирина [1], однако эффективность применения данной комбинации составляла в среднем 50 % (при генотипе 1 вируса — 40 %, при других генотипах — до 80 %), еще более низкая эффективность регистрировалась в случае наличия у пациента цирроза печени. Для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, курс лечения составлял 48 недель, продолжению терапии препятствовало развитие нежелательных явлений³ [2, 3].

Оптимизация терапии привела к изменению подходов к лечению ХГС. Успехи молекулярной биологии позволили создать препараты прямого противовирусного действия (ПППД), открывшие новые возможности в лечении этого заболевания [2]. Так, в 2011 г. эффективность противовирусной терапии удалось существенно повысить за счет включения в стандартную схему (пегилированный интерферон+рибавирин) боцепревира и телапреввира — ПППД, относящихся к первому поколению ингибиторов протеазы NS3/4A⁴ [2, 4–7].

В Российской Федерации, согласно Государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС), первыми зарегистрированными препаратами прямого противовирусного действия были телапревир под торговым названием «Инсиво» в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой, 375 мг», производства «Янссен-Силаг С. п. А.», Италия (зарегистрирован в декабре 2012 г.), и боцепревир под торговым названием «Виктрелис» в лекарственной форме «капсулы 200 мг», производства «Шеринг Плау Лабо Н.В.», Бельгия (зарегистрирован в мае 2013 г.) [4].

С этих препаратов началась новая эра в терапии ХГС, мишенью противовирусного действия препаратов стали белки ВГС. Новые подходы в терапии позволили повысить частоту устойчивого вирусологического ответа (неопределяемого уровня РНК ВГС в крови через 12 или 24 недели (в зависимости от режима терапии) после окончания терапии) ориентировочно до 70 % у больных с генотипом 1 вируса, которые по праву считаются трудно поддающимися терапии⁵ [8]. Однако использование телапреввира и боцепреввира в составе трехкомпонентной терапии привело к расширению спектра побочных эффектов и росту их частоты в сравнении с интерферонотерапией [8].

В 2014–2018 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано еще 7 препаратов прямого противовирусного действия, по эффективности и безопасности значительно превосходящих ПППД первого поколения (табл. 1). Необходимо подчеркнуть, что новое, второе поколение ПППД, оказалось настолько эффективным, что появление таких средств повлекло за собой исключение из клинической практики ПППД первого поколения [9]: препарат «Инсиво» (телапревир) был исключен из ГРЛС в ноябре 2016 г., препарат «Виктрелис» (боцепревир) — в августе 2017 г.

Основными преимуществами ПППД второго поколения являются высокая эффективность (устой-

¹ Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

² Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита. WHO/NIV/2016.06.

³ Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

Таблица 1. Препараты прямого противовирусного действия, зарегистрированные в Российской Федерации

Table 1. Direct antivirals registered in the Russian Federation

Дата регистрации (месяц, год)	Международное непатентованное или группировочное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма
02.2014	Симепревир	Совриад	Капсулы 150 мг
04.2015	Дасабувир, омбитасвир, парита-превир/ритонавир	Викейра Пак	Набор таблеток
06.2015	Асунапревир	Сунвепра	Капсулы мягкие 100 мг
07.2015	Даклатасвир	Даклинза	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг
03.2016	Софосбувир	Совальди	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг
05.2016	Нарлапревир	Арланса	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг
04.2018	Глекапревир + пибрентасвир	Мавирет	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг+40 мг

Примечание. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на август 2018 г.

чивый вирусологический ответ на уровне 90–100 %), отсутствие серьезных побочных эффектов, возможность перорального применения, а также сокращение длительности курса терапии. Рекомендуемые схемы включают в себя как комбинации ПППД с препаратами интерферона альфа, так и безинтерфероновые схемы лечения⁶ (табл. 2) [10].

В настоящее время внедрение новых стратегий лечения ХГС (безинтерфероновых схем с использованием различных сочетаний ПППД) затруднено в связи со слишком высокой стоимостью этих препаратов. По данным ВОЗ, в странах с низким и средним уровнем доходов 80 % инфицированных вирусами гепатитов и нуждающихся в терапии пациентов по-прежнему не получают лечение из-за трудностей в доступе к лекарственным препаратам⁷. Поэтому, несмотря на нежелательные явления, нередко возникающие при применении схем лечения, содержащих пегилированный интерферон, эти схемы по-прежнему остаются актуальными как наиболее экономичные и доступные⁸. В таблице 3 приведена информация по интерферон-содержащим схемам противовирусной терапии ХГС, доступным на сегодняшний день в Российской Федерации (по состоянию на август 2018 г.).

Указанные в таблице 3 интерферон-содержащие схемы противовирусной терапии ХГС хорошо изучены и эффективны. Результаты многочисленных исследований демонстрируют регрессию фиброза и снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, получавших ИНФ альфа, в то время как на фоне ПППД данные о риске рецидивов гепатоцеллюлярной карциномы противоречивы и требуют дальнейшего уточнения. В России в соответствии с действующими

рекомендациями по лечению вирусного гепатита С интерферонсодержащие схемы терапии включают, помимо прочих, и препарат цепегин-терферона альфа-2b (препарат Альгерон)⁹ [2].

Предикторами благоприятного ответа на противовирусное лечение хронического гепатита С с использованием стандартных интерферонсодержащих схем являются:

- генотип вируса не 1, а в случае инфекции ВГС генотипа 1 — субтип не 1a;
- вариант полиморфизма гена ИЛ-28 (генотип CC rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС;
- вирусная нагрузка менее 400 000 МЕ/мл;
- женский пол;
- возраст моложе 40 лет;
- европеоидная раса;
- вес менее 75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность аминотрансфераз;
- отсутствие выраженного фиброза или цирроза печени по данным морфологического исследования печени¹⁰.

Таким образом, на сегодняшний день основными препаратами для лечения хронического гепатита С являются препараты интерферона альфа и препараты прямого противовирусного действия.

ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОГРАММЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА

При планировании программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения ХГС следует помнить, что препараты интерферона альфа являются препаратами биологического происхождения и разрабатываются в ряде

⁶ Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

⁷ Гепатит С. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

⁸ Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

Таблица 2. Безинтерфероновые схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Table 2. Interferon-free regimens of antiviral therapy for chronic hepatitis C

Препараты	Генотип вируса
Паритапревир + ритонавир + омбитасвир; дасабувир (набор таблеток)	Генотип 1
Софосбувир + симепревир ± рибавирин	Генотип 1
Даклатасвир + асунапревир	Генотип 1b
Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин	Все генотипы

Примечание. Данные приведены в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

Знак «+» — комбинированное применение препаратов; знак «±» — препарат может применяться или не применяться в схеме лечения.

Таблица 3. Интерферон-содержащие схемы противовирусной терапии хронического гепатита С

Table 3. Interferon-containing regimens of antiviral therapy for chronic hepatitis C

Препараты	Условия выбора схемы терапии
ИНФ альфа + рибавирин	При отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа
ПэгИНФ альфа + рибавирин	При генотипе не 1; при генотипе 1 — при отсутствии возможности использования других схем лечения и наличии благоприятных предикторов ответа
ПэгИНФ альфа + рибавирин + симепревир	При генотипах 1 и 4
ПэгИНФ альфа + рибавирин + нарлапревир	При генотипе 1
ПэгИНФ альфа + рибавирин + софосбувир	Все генотипы вируса
ПэгИНФ альфа + рибавирин + даклатасвир + асунапревир	При генотипе 1

Примечание. Данные приведены в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

ИНФ альфа — интерферон альфа; ПэгИНФ альфа — пегилированный интерферон альфа.

случаев как биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты (ЛП).

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — это биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

Сравнительные клинические исследования биоаналогов интерферона альфа проводятся в два этапа, что согласуется с международными и национальными руководящими документами. На первом этапе проводятся исследования безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики на здоровых добровольцах, а на втором этапе — исследования безопасности и эффективности на пациентах¹¹. В случае доказанной биоаналогичности изучаемого и референтного лекарственных

препаратов на предыдущих этапах разработки клинические исследования с целью подбора дозы препарата можно не проводить¹².

Целью клинических исследований первого этапа должна быть сравнительная оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики биологически аналогичного (биоподобного) интерферона альфа и референтного лекарственного препарата¹³. В рамках первого этапа исследования проводится изучение одной дозы препарата при подкожном или внутривенном пути введения на здоровых добровольцах с использованием перекрестного дизайна. Исследования с перекрестным дизайном для белков с длительным периодом полувыведения (например, пегилированные белки и др.) неприменимы¹⁴.

Для оценки безопасности и переносимости используют общепринятые методы. Необходимо предусмотреть применение симптоматической терапии, так как возможно появление ожидаемых нежелательных явлений, таких как гриппоподобный синдром¹⁵.

¹¹ Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

¹² Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

¹³ Там же.

¹⁴ Guideline on similar biological medical products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues. (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). European Medicines Agency.

¹⁵ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Изучение иммуногенности (содержания анти-тел) рекомендуется проводить с использованием параллельного дизайна. Одновременно с изучением фармакокинетических параметров оценивается содержание антител к препарату. Необходимо предоставить обоснование предложенной схемы изучения иммуногенности, в том числе объяснить выбор точек забора образцов крови для исследования. При исследовании иммуногенности необходимо использовать современные валидированные методы лабораторной диагностики с высокой специфичностью и чувствительностью (например, иммуноферментный метод (ELISA))¹⁶.

В качестве фармакодинамических показателей изучаются маркеры специфической активности интерферона альфа, такие как $\beta 2$ -микроглобулин, неоптерин, МхА-белок, 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза. Выбранные дозы изучаемого препарата должны находиться на линейно восходящей части кривой доза — эффект. Учитывая, что увеличение концентрации или активности любого из перечисленных выше маркеров при различных нозологиях неизвестно, должна быть проведена сравнительная оценка содержания этих маркеров после введения исследуемого лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения¹⁷.

Маркеры специфической активности интерферона альфа исследуются с помощью современных валидированных методов лабораторной диагностики с высокой специфичностью и чувствительностью (например, иммуноферментным методом (ELISA))¹⁸.

При исследовании фармакодинамических свойств лекарственного препарата обязательным является выбор точек забора образцов крови и его обоснование.

Целью клинических исследований второго этапа должна быть сравнительная оценка безопасности и эффективности биологически аналогичного (биоподобного) интерферона альфа и референтного лекарственного препарата по утвержденному в Российской Федерации показанию к применению (например, у ранее не получавших лечения пациентов с ХГС). В случае изучения безопасности и эф-

фективности препарата по другим показаниям в исследование необходимо включить соответствующие популяции пациентов¹⁹.

Рекомендуется проведение рандомизированного, сравнительного, в параллельных группах клинического исследования, длительность которого должна составлять не менее 48 недель. Данное исследование — двойное слепое, проводимое до момента накопления достаточного объема данных, необходимого для проведения первичного анализа. При невозможности проведения двойного слепого исследования в протоколе должны быть представлены соответствующие обоснования с описанием всех предпринятых действий, направленных на снижение и/или устранение систематических ошибок.

Способ применения и дозы исследуемого лекарственного препарата не должны отличаться от таковых референтного лекарственного препарата. Изучаемые препараты необходимо назначать, руководствуясь актуальными клиническими рекомендациями по лечению ХГС с учетом инструкций по применению референтного лекарственного препарата, утвержденных в Российской Федерации²⁰.

Рекомендуется набирать однородную группу пациентов (например, с одним генотипом вируса гепатита С). В случае если группа пациентов гетерогенна²¹, необходимо провести стратификацию по генотипу вируса гепатита С.

Для оценки эффективности в качестве первичной конечной точки необходимо использовать ранний вирусологический ответ. Дополнительной первичной конечной точкой может служить частичный вирусологический ответ, когда уровень вирусной нагрузки у пациентов на 12 неделе лечения снижен в 100 раз и более по сравнению с исходным уровнем.

В качестве вторичных конечных точек следует рассматривать быстрый вирусологический ответ, вирусологический ответ в конце курса лечения, устойчивый вирусологический ответ, биохимический ответ и частоту осложнений гепатита С²².

Для оценки безопасности и переносимости изучаемого препарата используют общепринятые мето-

¹⁶ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

¹⁷ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

¹⁸ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013; Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

¹⁹ Там же.

²⁰ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

²¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

²² Там же.

ды. Объем необходимых исследований (лабораторных и инструментальных) определяется исходя из актуальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных хроническим гепатитом С. Так, например, поскольку при терапии препаратами интерферона альфа возможно развитие депрессии, рекомендуется предусмотреть проведение оценки симптомов депрессии с использованием шкалы Бека²³.

На протяжении всего периода терапии, а также в течение 24 недель после его завершения следует фиксировать все данные по безопасности применения препарата у пациентов. Для сравнительной оценки профиля нежелательных явлений изучаемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата необходимо собрать данные от достаточного количества пациентов. Профиль безопасности изучаемого лекарственного препарата по частым нежелательным явлениям (гриппоподобный синдром, алоpecia, миалгия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и т. д.) не должен отличаться от профиля безопасности референтного лекарственного препарата²⁴.

Сравнительные данные по изучению иммуногенности должны быть представлены за весь период лечения, а также за 24-недельный период после его завершения. Выявленные антитела необходимо изучить, в том числе на предмет их нейтрализующей способности и возможности влияния на эффективность рекомбинантного интерферона альфа. Следует учитывать возможность нейтрализации эффектов эндогенного интерферона (возможности формирования аутоиммунных реакций)²⁵.

ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОГРАММЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

При планировании программы регистрационных клинических исследований ПППД следует руководствоваться рекомендациями, изложенными в Руководствах Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)²⁶ и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)²⁷.

При планировании исследований необходимо учитывать генотип вируса гепатита С (1–6), тяжесть поражения печени — стадию заболевания (выраженность фиброза (шкалы METAVIR, Knodell, Ishak),

степень тяжести цирроза печени (по классификации Чайлд-Пью), отсутствие или наличие клинических симптомов декомпенсации), анамнез предыдущего лечения (получал или не получал пациент ПППД).

Одной из особенностей разработки ПППД является необходимость проведения клинических исследований по подбору дозы препарата, в которых будет изучаться препарат в режиме монотерапии. В исследование рекомендуется первоначально включать пациентов с хроническим гепатитом С без выраженного фиброза. Продолжительность исследования (3 сут) считается достаточной для оценки противовирусного эффекта выбранной дозы препарата. Возможно проведение более длительной монотерапии, например при наличии данных, подтверждающих наличие высокого барьера развития резистентности.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности будет устойчивый вирусологический ответ (УВО12) — доля пациентов, у которых РНК вируса гепатита С отсутствует (ниже предела количественного определения) через 12 недель после окончания лечения вне зависимости от продолжительности лечения.

Период наблюдения за пациентами должен составлять 24 недели от момента окончания лечения. Соответственно в качестве одной из вторичных конечных точек должен быть заявлен устойчивый вирусологический ответ (УВО24) — доля пациентов, у которых РНК вируса гепатита С отсутствует (ниже предела количественного определения) через 24 недели после окончания лечения.

При планировании программы регистрационных клинических исследований ПППД следует учитывать, что разрабатываемый препарат может быть препаратом, который добавляется к схеме, состоящей из одного или нескольких уже зарегистрированных препаратов (add-on), препаратом, который заменит один из компонентов зарегистрированной схемы лечения или состоит из нескольких новых изучаемых препаратов. В случае если изучаемый препарат добавляется к уже известной схеме или заменяет один из компонентов известной схемы, в качестве сравнения должна быть использована та зарегистрированная схема, в которую вносятся изменения. В случае если изучаемый препарат добавляется к уже известной схеме или заменяет один из компонентов известной схемы с целью сокращения продолжительности лечения, то может быть

²³ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

²⁴ Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha (EMA/CHMP/BMWP/102046/2006). European Medicines Agency.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.

²⁵ Там же.

²⁶ Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Draft. (EMA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1).

²⁷ Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct Acting Antiretroviral Drugs for Treatment, November, 2017.

использован дизайн не меньшей эффективности. Если целью добавления препарата (add-on) является повышение эффективности, то следует использовать дизайн превосходства.

При разработке препарата в виде фиксированной комбинации необходимо руководствоваться соответствующими международными документами²⁸.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение хронического гепатита С — одна из важнейших задач отечественного здравоохранения, решение которой позволяет предотвратить или замедлить формирование неблагоприятных исходов этого заболевания (цирроз печени, первичной гепатоцеллюлярной карциномы), способных наносить значительный социально-экономический ущерб [2]. Знание основных подходов к лечению ХГС, а также использование современных научно обоснованных источников информации, таких как руководства ЕМА, FDA, отечественных рекомендаций, содержащихся в изданиях «Руководство по экспертизе лекарственных средств» и «Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», позволит корректно спланировать программу регистрационных клинических исследований лекарственных препаратов. Качественно спланированные и проведенные клинические исследования противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С позволят вывести на рынок новые эффективные и безопасные лекарственные препараты для терапии данной нозологии.

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. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Kukes VG, ed. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
2. Ющук НД, Климова ЕА. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017; (2):86–95. [Yushchuk ND, Klimova EA. Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern possibilities and the immediate prospects. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* = *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(2):86–95 (In Russ.)]
3. Ивашкин ВТ, Ющук НД, ред. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. В кн.: *Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Ivashkin VT, Yushchuk ND, eds. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C. In: *Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
4. Губенко АИ, Еременко НН. Хронический гепатит С: стандартные схемы и новые подходы к лечению с включением ингибиторов протеазы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(4):22–5. [Gubenko AI, Eremenko NN. Chronic hepatitis C: common and new approaches to protease inhibitors including treatment. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(4):22–5 (In Russ.)]
5. Моисеев СВ, Абдурахманов ДТ. Персонализированная терапия хронического гепатита С. *Клиническая гепатология*. 2012;(2):44–8. [Moiseev SV, Abdurakhmanov DT. Personalised therapy of chronic hepatitis C. *Klinicheskaya gepatologiya* = *Clinical Hepatology*. 2012;(2):44–8 (In Russ.)]
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NK, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>
7. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns M, Sulkowski M, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010494>
8. Блохина НП, Малышев НА, Нурмухаметова ЕА. Лечение гепатита С: настоящее и будущее. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2013;(1):73–8. [Blokina NP, Malyshev NA, Nurmukhametova EA. Hepatitis C treatment — the present state and future prospects. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya* = *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2013;(1):73–8 (In Russ.)]
9. Шипулин ВП, Кузьминцев АА. Особенности лечения пациентов, инфицированных 1 и 4 генотипами вируса гепатита С, противовирусными препаратами прямого действия. *Гастроэнтерология*. 2016;(3):51–7. [Shipulin VP, Kuz'mintsev AA. Features of treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 4 by direct-acting antiviral drugs. *Gastroenterologiya* = *Gastroenterology*. 2016;(3):51–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79160>
10. Мицура ВМ, Красавцев ЕЛ, Жаворонок СВ, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Солдатенко ОВ и др. Противовирусное лечение хронического гепатита С: имеющиеся результаты и будущие перспективы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017;(1):31–5. [Mitsura VM, Krasavtsev EL, Zhavoronok SV, Voropaev EV, Osipkina OV, Soldatenko OV, et al. Antiviral treatment of chronic hepatitis C: available results and future prospects. *Problemy zdorov'ya i ekologii* = *Health and Environmental Issues*. 2017;(1):31–5 (In Russ.)]

²⁸ Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. (EMA/CHMP/158268/2017).

Guidance for Industry. Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination, 2013.

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

ОБ АВТОРАХ

Губенко Анна Игоревна, канд. мед. наук, заместитель начальника управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5596-0848>

Еременко Наталья Николаевна, канд. мед. наук, главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Статья поступила 25.09.2018

После доработки 13.12.2018

Принята к печати 20.02.2019

AUTHORS

Anna I. Gubenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Division No. 1 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/0000-0002-5596-0848>

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Division No. 1 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/0000-0003-2385-7114>

Article was received 25 September 2018

Revised 13 December 2018

Accepted for publication 20 February 2019

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. *Вестник 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	Применение фиксированной комбинации действующих веществ с различающимися фармакологическими эффектами основано на достоверных и рациональных терапевтических принципах
Амоксициллин + клавулановая кислота	Инфекционные заболевания	
БМКК + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией	
Домперидон + омепразол	Облегчение симптомов диспепсии	Один из компонентов фиксированной комбинации способствует облегчению/устранению нежелательных эффектов другого действующего вещества
НПВП + ингибитор протонного насоса	Облегчение симптомов при заболеваниях суставов и высоком риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта	
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 референтным лекарственным препаратам) 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 монокomпонентных 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 монокomпонентных лекарственных препаратов. Эффективный дизайн исследования заключается в сравнении результатов введения «препарата АВ» с результатами одновременного применения комбинации «препарата А» и «препарата В» в виде монокomпонентных лекарственных препаратов. В этом случае биоэквивалентность можно оценить для каждого действующего вещества отдельно, учитывая характеристики монокomпонентных 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 монокomпонентных 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 монокomпонентными 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, Ansaldi 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. Pflutzner 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. Błaszczyk B, Miziak B, Czuczwar P, Wierchowska-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(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, Смоляручк ЕА, Ельцова ЕА. Биоаналоги — преимущества и перспективы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2015;3(3):21–4. [Lidzhiyeva AA, Smolyarchuk EA, Eltsova EA. Biosimilars — advantages and prospects. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2015;3(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



Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением

Д. П. Ромодановский*, Н. Н. Еременко, Д. В. Горячев

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

Резюме. В Российской Федерации отсутствуют национальные требования и рекомендации к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением. До последнего времени к препаратам с модифицированным высвобождением предъявлялись требования, аналогичные для препаратов с немедленным высвобождением, что является некорректным с учетом особенностей высвобождения действующего вещества из лекарственной формы и его фармакокинетики. Измененные параметры высвобождения действующего вещества требуют более сложного подхода к оценке эквивалентности воспроизведенных препаратов по отношению к референтным препаратам. Перечень параметров, требующих оценки, и количество исследований зависят от множества факторов (механизм высвобождения, особенности формы дозирования, линейность фармакокинетики, возможность кумуляции вещества, зависимость от приема пищи, эффекты сброса дозы, количество планируемых к регистрации дозировок). Целью работы являлась разработка рекомендаций для национальной процедуры регистрации лекарственных средств с модифицированным высвобождением на основании изучения международного регуляторного опыта в этой сфере. В статье рассмотрены положения актуальных руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) по оценке биоэквивалентности воспроизведенных препаратов в лекарственных формах с модифицированным высвобождением для приема внутрь, взятых за основу при разработке нормативных руководств к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. На основании вышеуказанных документов сформулированы рекомендации для национальной процедуры регистрации препаратов с модифицированным высвобождением. В отношении препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь рекомендуется проведение исследований биоэквивалентности путем сравнения исследуемого и референтного препаратов. Разработан процедурный алгоритм исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. **Ключевые слова:** биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; воспроизведенные лекарственные препараты; пролонгированное высвобождение; отсроченное высвобождение; Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА)

Для цитирования: Ромодановский ДП, Еременко НН, Горячев ДВ. Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):28–33. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-28-33>

***Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Regulatory Requirements of the European Medicines Agency for Evaluation of Bioequivalence of Modified-release Medicinal Products

D. P. Romodanovsky*, N. N. Eremenko, D. V. Goryachev

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

Abstract. There are no specific requirements and recommendations in the Russian Federation for evaluation of bioequivalence of modified-release medicinal products. Until recently, modified-release products were regulated in a similar manner as immediate-release products, which is unacceptable considering the active ingredient release profile and its pharmacokinetics. The modified release characteristics require a more complex approach to the assessment of equivalence of generic medicines as compared with the reference product. The number of parameters to be assessed and the scope of testing depend on many factors (release mechanism, specific features of the dosage form, linearity of pharmacokinetics, potential for ingredient accumulation, dependence on food intake, dose-dumping effects, and the number of dosage strengths to be registered). The aim of this paper was to develop recommendations for the national procedure of modified-release products authorisation based on the analysis of international regulatory experience in this field. The paper reviews the current European Medicines Agency (EMA) guidelines on evaluation of bioequivalence of generic modified-release dosage forms for oral use that were taken as a basis for the development of Eurasian Economic Union regulations on bioequivalence assessment. The analysis of the above-mentioned documents made it possible to develop recommendations for the national procedure of modified-release products authorisation. In the case of modified-release products for oral use it is recommended to perform bioequivalence studies by comparing the test product with the reference product. The authors developed a procedural algorithm for bioequivalence studies of modified-release medicinal products.

Key words: bioequivalence; bioequivalence studies; generic medicines; prolonged release; delayed release; European Medicines Agency (EMA)

For citation: Romodanovsky DP, Eremenko NN, Goryachev DV. Regulatory requirements of the European Medicines Agency for evaluation of bioequivalence of modified-release medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):28–33. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-28-33>

***Corresponding author:** Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

Ключевым инструментом оценки воспроизведенных лекарственных препаратов, согласно национальному законодательству¹, является исследование биоэквивалентности. Существующие в России требования и рекомендации в отношении проведения исследований биоэквивалентности касаются только лекарственных препаратов с немедленным высвобождением².

Лекарственные препараты с немедленным высвобождением — это лекарственные препараты, действующее вещество которых высвобождается из формы дозирования в течение 45 мин не менее чем на 75 % от номинального количества (1 группа согласно ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»³). Скорость и/или место высвобождения действующего вещества лекарственного препарата с модифицированным высвобождением отличаются от таковых для лекарственной формы с немедленным высвобождением, вводимой тем же путем. Действующее вещество такого препарата высвобождается из формы дозирования на 75 % в течение более чем 45 мин (2 и 3 группа согласно ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»⁴). Такая намеренная модификация достигается за счет особого состава и (или) методов производства.

Основной клинический замысел разработки препарата с модифицированным высвобождением — достижение оптимальной фармакотерапии за счет изменения профиля поступления действующего вещества с целью повышения эффективности, безопасности и/или удобства приема препарата (например, прием одной таблетки в сутки вместо трех) [1–3].

Модулирование скорости, кинетики, сроков и/или места высвобождения лекарства в желудочно-кишечном тракте требует знания особенностей динамики лекарственных концентраций в организме (фармакокинетики) и ее связи с фармакологическим эффектом, в том числе времени наступления и интенсивности терапевтических и нежелательных эффектов (фармадинамики). Разработка лекарственных форм с модифицированным высвобождением крайне сложна и требует достаточно большого количества исследований в сравнении с препаратами с немедленным высвобождением. Поэтому, как правило, разработкой таких форм занимаются производители оригинальных лекарственных препаратов [3].

Воспроизведенные препараты по отношению к оригинальным препаратам с модифицированным

высвобождением должны обладать максимально схожим профилем высвобождения действующего вещества, чтобы модулирование скорости, кинетики, сроков и/или места высвобождения лекарства в желудочно-кишечном тракте было аналогично референтному. Даже незначительные различия формы дозирования и/или механизма высвобождения могут привести к выраженным отличиям в фармакокинетическом профиле лекарства и, соответственно, в клиническом ответе на терапию. Такие различия могут быть не найдены в одном исследовании биоэквивалентности при приеме одной дозы натошак. Поэтому с целью демонстрации биоэквивалентности воспроизведенного препарата с модифицированным высвобождением по отношению к референтному необходимо провести больший объем исследований, чем в случае с препаратами с немедленным высвобождением.

Цель работы — проанализировать актуальные регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) к оценке биоэквивалентности воспроизведенных препаратов в лекарственных формах с модифицированным высвобождением для приема внутрь и сформулировать рекомендации для проведения национальной процедуры регистрации подобных лекарственных средств.

АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО АГЕНТСТВА ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ К ОЦЕНКЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Европейским агентством по лекарственным средствам в 2015 г. выпущено Руководство по фармакокинетической и клинической оценке лекарственных форм с модифицированным высвобождением⁵ (далее — Руководство ЕМА). Руководство содержит требования к проведению *in vivo* и *in vitro* исследований препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, трансдермального, внутримышечного и подкожного пути введения.

Руководство ЕМА предъявляет жесткие и четкие требования к процедуре оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь. Необходимый объем исследований для доказательства биоэквивалентности превосходит таковой для препаратов с немедленным высвобождением и должен

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

² Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85.

³ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Перо; 2015.

⁴ Там же.

⁵ Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). European Medicines Agency; 2014.

включать исследования *in vivo* каждой дозировки с приемом препарата натощак, с приемом пищи, с многократным дозированием, а также исследования *in vitro* с оценкой возможного сброса дозы (в случае наличия сброса могут потребоваться исследования *in vivo* для исключения его значимого влияния на безопасность и эффективность терапии). Под сбросом дозы в данном случае подразумевается ненамеренное, быстрое высвобождение всего количества или значительной части фармацевтической субстанции, содержащейся в лекарственной форме с модифицированным высвобождением. В зависимости от показаний к применению и терапевтического диапазона лекарственного средства сброс дозы может представлять существенный риск для пациентов вследствие снижения либо безопасности, либо эффективности, либо и того, и другого. В ряде случаев возможна замена исследований *in vivo* на исследования *in vitro*.

На определение объема исследований влияют несколько факторов: механизм высвобождения фармацевтической субстанции, форма дозирования, линейность фармакокинетических параметров, влияние приема пищи на действие препарата.

Механизм высвобождения. Для пероральных лекарственных препаратов выделяют пролонгированное высвобождение и отсроченное высвобождение. Также существуют лекарственные формы с многофазовым высвобождением, однако в данной работе анализируются требования, применимые к препаратам пролонгированного или отсроченного высвобождения как наиболее часто разрабатываемым воспроизведенным препаратам.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением — это лекарственные формы с модифицированным высвобождением, характеризующиеся более длительным высвобождением по сравнению с таковым у лекарственной формы с немедленным высвобождением, вводимой тем же путем. Высвобождение фармацевтической субстанции из лекарственных форм с отсроченным высвобождением отложено на определенный промежуток времени после введения или нанесения препарата. Последующее высвобождение схоже с таковым у лекарственной формы с немедленным высвобождением.

Для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, как правило, не требуется проведение исследований с многократным дозированием за исключением случаев неприемлемости проведения исследования у пациентов при однократном приеме.

Форма дозирования может быть одно- или многоединичной. Многоединичная лекарственная форма содержит множество единиц, например, пеллет или гранул, каждая из которых содержит вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение, находящиеся, например, в желатиновой капсуле или спрес-

сованные в таблетку. Одноединичные лекарственные формы состоят только из одной единицы (примером могут служить таблетки с осмотическим механизмом высвобождения действующего вещества, например лекарственный препарат Осмо Адалат®).

В случае многоединичной лекарственной формы, при условии идентичности механизма высвобождения и состава вспомогательных веществ различных дозировок, достаточно *in vivo* изучить только максимальную или наиболее чувствительную (основную) дозировку. Основное условие исследования — дозировка должна определяться только количеством гранул (или пеллет), включенных в лекарственную форму. Для одноединичных лекарственных форм требуется проведение исследования биоэквивалентности препарата каждой дозировки.

Линейность фармакокинетики лекарственного вещества при применении референтного препарата. По аналогии с требованиями для препаратов с немедленным высвобождением в случае линейности фармакокинетики исследуемого препарата возможна замена исследований *in vivo* на исследования *in vitro* (тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР)⁶) для дополнительных дозировок в случаях:

- идентичности места и технологии производства, механизма высвобождения;
- идентичности качественного и пропорционального количественного состава вспомогательных веществ;
- эквивалентности профиля кинетики растворения для всех дозировок.

Для дополнительных дозировок препаратов, представляющих одноединичную лекарственную форму, в дополнение к изучению основной дозировки потребуется проводить *in vivo* исследования или натощак, или с приемом пищи. Для препаратов с многоединичным высвобождением подобных дополнительных исследований проводить не требуется.

Таким образом, основная дозировка должна быть изучена как натощак, так и после приема пищи. Для дополнительных дозировок возможен биовейвер — упрощенная процедура, применяемая при снижении требований к исследованиям *in vivo* воспроизведенных лекарственных препаратов.

Влияние приема пищи на функциональные характеристики *in vivo* двух препаратов. Воспроизведенный препарат должен продемонстрировать эквивалентность референтному препарату натощак и после приема пищи. Основная дозировка должна быть изучена и в первом, и во втором случае.

Если референтный препарат согласно инструкции принимается натощак, то в отношении всех дополнительных дозировок необходимо исследование с однократным введением натощак. Исследования после приема пищи можно не проводить, если фар-

⁶ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

макокинетика линейна, идентичен качественный и пропорционален количественный состав вспомогательных веществ, идентичен механизм высвобождения, технология и место производства.

Если референтный препарат согласно инструкции принимается после еды, то в отношении дополнительных дозировок необходимо провести исследование с однократным введением после еды. Исследования натошак можно не проводить, если фармакокинетика линейна, одинаков качественный и пропорционален количественный состав вспомогательных веществ, идентичен механизм высвобождения, технология и место производства.

Если же перечисленные условия (линейность фармакокинетики, пропорциональность количественного состава вспомогательных веществ, идентичность качественного состава препарата, механизма высвобождения, технологии и места производства) не соблюдаются, возможно использовать подход изучения «крайних вариантов» или потребуются изучить все дозировки в исследованиях *in vivo*.

Подход изучения «крайних вариантов» позволяет провести два исследования биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние значения, например наибольшая и наименьшая дозировка или две дозировки, более всего различающиеся по составу, растворению или форме. Однако качественный состав вспомогательных веществ, контролирующих высвобождение, и механизм высвобождения препаратов с пролонгированным высвобождением должны быть одинаковыми для всех дозировок исследуемого препарата. Такие же требования предъявляются к оболочкам препаратов с отсроченным высвобождением, контролирующим высвобождение.

Степень кумуляции лекарственного вещества после однократного приема в исследованиях натошак или с приемом пищи. Во всех случаях вероятности возникновения кумуляции ($AUC_{0-t} < 90\% AUC_{0-\infty}$) требуется проведение исследования с многократным введением (AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация—время», рассчитанная с момента введения до момента времени, в который должен быть осуществлен прием следующей дозы препарата (т.е. в конце интервала дозирования), $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «концентрация—время», рассчитанная с момента приема лекарственного препарата до бесконечности) [4].

В случае каких-либо изменений состава, технологии производства или высвобождения действующего вещества как на этапе разработки лекарственного препарата, так и в пострегистрационный период могут потребоваться дополнительные исследования биоэквивалентности [5].

Более строгие требования к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением служат для обеспечения безопасности фармакотерапии воспроизведенными препаратами [6].

ПРИМЕРЫ ИЗ РЕГУЛЯТОРНОЙ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПРАКТИКИ, ПРИМЕНЯЕМОЙ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Однородная лекарственная форма воспроизведенного и референтного препаратов

Кветиапин⁷

Воспроизведенный препарат — Prefaldur XL.

Референтный препарат Seroquel XR — согласно инструкции принимается перорально один раз в сутки натошак, лекарственная форма — таблетки с пролонгированным высвобождением 50, 150, 200, 300 и 400 мг.

Объем разработки воспроизведенного препарата составил 11 исследований:

- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с однократным дозированием (50 мг), натошак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, однократным дозированием (50 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с многократным дозированием (50 мг), натошак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (150 мг), натошак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (150 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с многократным дозированием (150 мг), натошак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с однократным дозированием (200 мг), натошак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с однократным дозированием (200 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах с двумя периодами и последовательностями, с многократным дозированием (200 мг), натошак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с повторным дизайном в четырех группах сравнения, с четырьмя периодами и двумя

⁷ MHRA Public Assessment Report. Procedure UK/H/5488/001–005/DC. Prefaldur XL.

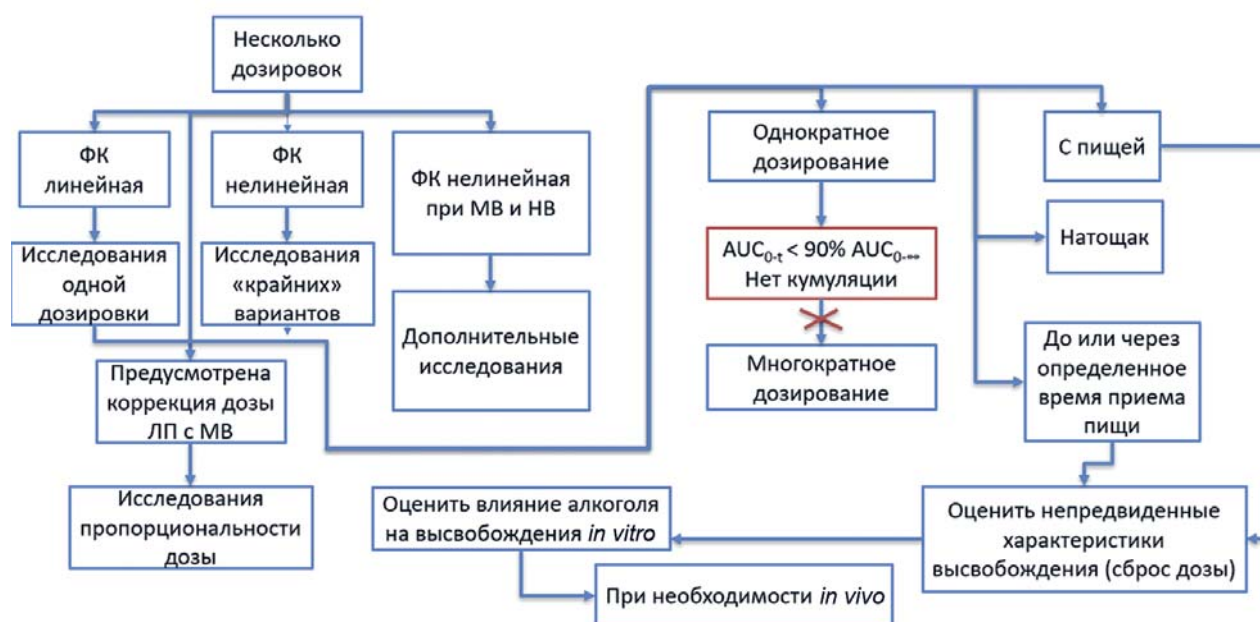


Рис. 1. Алгоритм выбора необходимых исследований

Примечания. ФК — фармакокинетика; ЛП — лекарственный препарат; НВ — немедленное высвобождение; МВ — модифицированное высвобождение.

Fig. 1. Algorithm for selecting the scope of testing

Notes. ФК — pharmacokinetics; ЛП — finished pharmaceutical product; НВ — immediate release; МВ — modified release.

последовательностями, с многократным дозированием (300 мг), натощак, у пациентов с первичным психотическим или биполярным расстройством, с периодом титрации дозы в течение 5 дней (высокие дозы кветиапина могут привести к высокому риску развития нежелательных явлений у здоровых добровольцев, поэтому участие в этих группах здоровых добровольцев исключается);

- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с многократным дозированием (400 мг), натощак, у пациентов с первичным психотическим или биполярным расстройством.

Таким образом, можно предположить, что для дополнительных дозировок процедура биоэвивера оказалась невозможна, в связи с чем пришлось изучить *in vivo* все дозировки воспроизведенного препарата.

Многоедиичная лекарственная форма воспроизведенного и референтного препаратов

Такролимус⁸

Воспроизведенный препарат — Tacforius.

Референтный препарат Advagraf — согласно инструкции принимается перорально один раз в сутки натощак, лекарственная форма — капсулы с пролонгированным высвобождением 0,5; 1; 3 и 5 мг.

Объем разработки воспроизведенного препарата составил 3 исследования:

- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (5 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (5 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с многократным дозированием (5 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев, т.е. в исследованиях с однократным дозированием наблюдалась кумуляция препарата.

Для дозировок 0,5; 1 и 3 мг проведен ТСКР в трех средах растворения (рН 1,2; 4,5 и 6,8) и изучен сброс дозы — проведен ТСКР в средах, содержащих 5, 10, 20 и 40 % этанола, для дозировок 0,5 и 5 мг по типу исследования «крайних вариантов».

ОБЩИЙ АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VIVO* И *IN VITRO* ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Таким образом, в отношении препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь рекомендуется проведение исследований биоэкви-

⁸ European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/829470/2017. Procedure EMEA/H/C/004435/0000. Assessment report. Tacforius.

валентности путем сравнения исследуемого препарата с референтным препаратом в одной и той же лекарственной форме. Воспроизведенный препарат необходимо сравнить с референтным в исследованиях *in vivo* после однократного приема натощак и после еды, а также при многократном введении в случае предполагаемой кумуляции в исследованиях с однократным дозированием.

При регистрации нескольких дозировок препарата с модифицированным высвобождением возможна замена части исследований *in vivo* на исследования *in vitro* в зависимости от формы дозирования, состава вспомогательных веществ, механизма высвобождения и места производства. Если фармакокинетика референтного препарата с модифицированным высвобождением нелинейна или имеются различия между дозировками по вышеперечисленным параметрам, то исследования следует провести с наиболее чувствительными дозировками. Возможен подход «крайних вариантов». Алгоритм определения объема необходимых исследований представлен на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения рекомендаций ЕМА были разработаны рекомендации для составления процедуры исследования на национальном уровне препаратов с модифицированным высвобождением. Предложен алгоритм процедуры, разработана блок-схема действий.

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

ОБ АВТОРАХ

Ромодановский Дмитрий Павлович, канд. мед. наук, главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

Еременко Наталья Николаевна, канд. мед. наук, главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 12.03.2018

После доработки 07.12.2018

Принята к печати 20.02.2019

Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Endrenyi L, Blume HH, Tothfalusi L. The two main goals of bioequivalence studies. *AAPS J.* 2017;19(4):885–90. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0048-x>
2. Wang R, Conner DP, Li BV. Bioavailability and bioequivalence aspects of oral modified-release drug products. *AAPS J.* 2017;19(2):360–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0025-9>
3. Wen H, Jung H, Li X. Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: opportunities and challenges. *AAPS J.* 2015;17(6):1327–40. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9814-9>
4. Endrenyi L, Tothfalusi L. Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations. *AAPS J.* 2012;14 (4):813–9. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9396-8>
5. Ромодановский ДП, Ниязов РР, Горячев ДВ, Бунятян НД. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(3):39–45. [Romodanovsky DP, Niyazov RR, Goryachev DV, Bunyatyan ND. Analysis of international recommendations to performing comparative dissolution test when introducing post-approval changes to composition of drug excipients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(3):39–45 (In Russ.)]
6. Меркулов ВА, Бунятян НД, Переверзев АП. Надлежащая практика фармаконадзора в США и Европейском Союзе. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2014;(4):23–8. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Pereverzev AP. Good pharmacovigilance practice in the United States and the European Union. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2014;(4):23–8 (In Russ.)]

AUTHORS

Dmitry P. Romodanovsky, Cand. Sci. (Med.), Chief 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/0000-0002-2980-4518>

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Division No. 1 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/0000-0003-2385-7114>

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Article was received 12 March 2018

Revised 7 December 2018

Accepted for publication 20 February 2019

Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов

А. В. Тихомирова*

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. Критерии оценки клинической эффективности позволяют оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения противоопухолевых лекарственных препаратов, которые получают пациенты, в частности, при солидных злокачественных опухолях. Для оценки эффективности препарата используются специальные критерии, называемые конечными точками клинической эффективности, позволяющие наиболее объективно оценить результаты проведенного исследования. Показано, что в настоящее время критериями оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов являются «пациент-ориентированные» (общая выживаемость и качество жизни) и «опухоль-ориентированные» (ответ на терапию, выживаемость без признаков заболевания, выживаемость без прогрессирования заболевания) конечные точки. При этом «пациент-ориентированные» конечные точки позволяют оценить прямую клиническую пользу от химиотерапии у пациентов, в то время как «опухоль-ориентированные» конечные точки, не отражая напрямую клиническую пользу для пациентов, позволяют оценить эффективность на более ранних этапах. Анализ наиболее приемлемых конечных точек с целью взаимозаменяемости первичного критерия эффективности — общей выживаемости — приобретает в онкологии все большую актуальность. Выбор критериев клинической эффективности должен производиться с учетом особенностей онкологического заболевания, исследуемой популяции и длительности терапии. Проанализированы данные зарубежной и отечественной литературы в отношении критериев эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Продemonстрированы преимущества и недостатки применения тех или иных критериев эффективности. Показано, что в рамках клинических исследований конечные точки должны быть клинически значимы, чувствительны к терапии, хорошо измеримы и интерпретируемы. Обосновано, что комплексная оценка показателей эффективности позволяет адекватно оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: конечные точки; клиническая эффективность; выживаемость; объективный ответ; субъективный ответ; качество жизни; противоопухолевые препараты

Для цитирования: Тихомирова АВ. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):34–40. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40>

***Контактное лицо:** Тихомирова Анна Владимировна; Tikhomirova@expmed.ru

Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Anticancer Medicines

A. V. Tikhomirova*

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

Abstract. Criteria for evaluation of clinical efficacy make it possible to assess the risk-benefit ratio of anticancer medicines that patients receive, in particular, for the treatment of solid malignant tumors. A medicine's efficacy is assessed using special criteria called the endpoints of clinical efficacy, allowing most objective assessment of study results. It was demonstrated that nowadays clinical efficacy of anticancer drugs is assessed using «patient-centered» (overall survival and quality of life) and «tumor-centered» (response to therapy, progression-free survival, disease-free survival) endpoints. «Patient-centered» endpoints make it possible to evaluate the direct clinical benefit of chemotherapy in patients, while «tumor-centered» endpoints allow for evaluation of efficacy at earlier stages, without directly reflecting the clinical benefit. The analysis of the most suitable endpoints with the aim of making them interchangeable with the primary outcome measure — overall survival — is becoming more and more relevant in oncology. The choice of criteria of efficacy should be made taking into account the specific features of a particular oncological disease, study population and duration of therapy. The authors of the study analysed Russian and foreign literary sources containing information on criteria of efficacy of anticancer medicines and highlighted the advantages and disadvantages of these criteria. The study showed that clinical endpoints should be clinically significant, sensitive to therapy, easy to measure and interpret. It was demonstrated that comprehensive evaluation of outcome measures makes it possible to adequately assess the risk-benefit ratio of anticancer medicines.

Key words: endpoints; clinical efficacy; survival; objective response; subjective response; quality of life; anticancer medicines

For citation: Tikhomirova AV. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):34–40. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40>

***Corresponding author:** Anna V. Tikhomirova; Tikhomirova@expmed.ru

Противоопухолевые лекарственные препараты применяются при химиотерапии злокачественных опухолей благодаря их способности тормозить пролиферацию и необратимо повреждать опухолевые клетки. При этом выразить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения исследуемого препарата позволяют критерии оценки эффективности, выбор которых должен производиться, в частности, с учетом особенностей онкологического заболевания, исследуемой популяции и длительности терапии.

Для оценки клинической эффективности препарата используются специальные критерии, называемые конечными точками, позволяющие наиболее объективно оценить результаты проведенного исследования.

Развитие критериев оценки эффективности произошло в течение длительного времени. В 70-е гг. XX века улучшение общего состояния и самочувствия больных, исчезновение или уменьшение специфических симптомов, увеличение массы тела рассматривались среди основных показателей эффективности применения противоопухолевых препаратов. В дальнейшем были разработаны единые критерии объективного и субъективного ответа на химиотерапию (уменьшение размера опухоли и количества метастазов соответственно) при лечении солидных опухолей. Первоначально положительным объективным ответом считали любое заметное уменьшение размеров опухоли, затем уменьшение размера опухоли более чем на 25 % от исходной величины, позже было введено понятие полной (полное исчезновение опухоли) и частичной (уменьшение размера опухоли на 50 % и более) регрессии. Только такие результаты лечения стали рассматриваться в качестве эффективности препарата, достаточной для его клинического применения. С течением времени стали учитывать не только факт получения эффекта, но и его длительность. Внедрение в практическую онкологию препаратов с подтвержденной эффективностью, с помощью которых стало возможным продлевать и улучшать качество жизни больных с некоторыми солидными опухолями, привело к тому, что при оценке эффективности новых препаратов стали применяться иные критерии. Понятием «стабилизация заболевания» стали обозначать продолжительность временного интервала от окончания лечения до появления объективных признаков прогрессирования опухолевого процесса. Все чаще в сравнительных клинических исследованиях в качестве основополагающей конечной точки стала рассматриваться продолжительность жизни (выживаемость) пациента.

Цель работы — анализ проблем, связанных с выбором наиболее приемлемых конечных точек клинической эффективности противоопухолевых препаратов.

Для достижения поставленной цели были проанализированы данные зарубежной и отечественной литературы в отношении конечных точек эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Проведен анализ руководств Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в отношении оценки конечных точек эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. Обобщен опыт проведения экспертизы федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) в отношении противоопухолевых лекарственных препаратов.

Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) включают необходимость использования обоснованных первичных и вторичных конечных точек в рамках клинического изучения лекарственного препарата, в частности, у пациентов с солидными опухолями.

Конечные точки клинической эффективности препаратов подразделяются на «пациент-ориентированные» (patient-centered) и «опухоль-ориентированные» (tumor-centered).

«Пациент-ориентированные» конечные точки (общая выживаемость и качество жизни) позволяют оценить прямую клиническую эффективность от химиотерапии, отражая общую выживаемость пациентов или качество их жизни, в то время как «опухоль-ориентированные» конечные точки (ответ на терапию, выживаемость без прогрессирования заболевания) не отражают напрямую клиническую эффективность для пациента. Конечные точки в клинических исследованиях должны быть клинически значимы, чувствительны к терапии, хорошо измеримы и интерпретируемы [1–3].

«ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ» КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Общая выживаемость (overall survival). Показатель общей выживаемости в качестве первичной конечной точки является «золотым стандартом», демонстрирующим клиническую эффективность противоопухолевой терапии для пациентов. FDA признало данный показатель универсальным критерием оценки клинической эффективности и предпочтительной конечной точкой для III фазы клинических исследований. Показатель общей выживаемости определяют как время от момента рандомизации или начала терапии до момента смерти пациента, независимо от причины. При оценке данного показателя не учитываются пациенты, ко-

торые на момент окончания сбора данных остались живы или для которых возможность дальнейшего наблюдения была утрачена. Кроме того, учитываются смертельные случаи, не связанные со злокачественным заболеванием. В связи с увеличением количества эффективных методов консервативной терапии онкологических заболеваний требуется более длительный период последующего наблюдения для выявления числа летальных исходов с целью достижения значимой статистической мощности исследования. Также требуется выбор последующей терапии с целью увеличения общей выживаемости пациентов в рамках клинического исследования. При этом увеличение периода последующего наблюдения и числа пациентов, включаемых в исследование, приводит к росту затрат на проведение клинических исследований. Учитывая наличие других эффективных методов лечения, применяемых после участия пациента в исследовании, интерпретация результатов может быть искажена вследствие дальнейшей терапии, полученной пациентом после завершения участия в исследовании [4]. Оценка общей выживаемости может быть проведена как с учетом времени до летального исхода (например, общая выживаемость может составить 20 месяцев), так и в виде числа пациентов (в процентах), которые остались живы в течение заранее выбранного периода времени (например, двухлетняя общая выживаемость может составить 65 %). Выживаемость пациентов с различными стадиями опухолей, как правило, оценивается отдельно.

Также при анализе эффективности оцениваются показатели медианы общей выживаемости (median overall survival) и средней выживаемости (mean survival). Показатель медианы общей выживаемости соответствует периоду времени (от начала лечения или с того момента, как был поставлен диагноз), в течение которого половина пациентов остаются живы. Показатель средней выживаемости — это средняя продолжительность времени (от начала лечения или с того момента, как был поставлен диагноз), в течение которого пациенты остаются живы.

В клинических исследованиях наиболее часто анализ выживаемости для описания цензурированных наблюдений проводят методом Каплана—Майера, позволяющим оценить долю пациентов, выживших к определенному моменту времени от начала наблюдения. Графически полученные этим методом результаты изображают в виде кривых выживаемости, откладывая вероятность наступления событий по оси ординат и время по оси абсцисс. Впервые Е. Kaplan и Р. Meier предложили свой метод для оценки выживаемости пациентов, учитывая, что некоторые пациенты могли либо умереть в течение исследования, либо выжить после его окончания. Кривая выживаемости при этом представляет собой серию горизонтальных снижающих-

ся ступеней, величина снижения которых отражает долю пациентов, у которых к определенному промежутку времени смерть не наступила. Каждая ступень представляет собой момент времени, в который произошло терминальное событие [5, 6].

Предсказать точную продолжительность жизни для отдельного пациента является крайне трудной задачей. Для предположительной оценки выживаемости врачи используют статистические данные, полученные в ходе проведения клинических исследований, в которых участвовало большое количество пациентов с определенными видами и стадиями опухолей. Это позволяет оценить среднюю выживаемость в больших группах пациентов, однако статистические данные иногда трудно перенести на отдельного пациента. Кроме того, терапия злокачественных опухолей постоянно совершенствуется, по этой причине в рамках статистического анализа может не учитываться все многообразие доступных методов лечения.

Качество жизни пациента (Quality of Life — QoL).

В клинических исследованиях противоопухолевых лекарственных препаратов особое значение придается показателю качества жизни пациентов, оценивающему субъективный ответ на лечение с помощью специальных анкет, которые заполняются в процессе лечения [7]. В последние годы термин «качество жизни» (КЖ) широко используется в мировой медицинской практике. Данный термин был введен после принятия Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определения здоровья (1948 г.) и оценки статуса больного человека по шкале Карновского (1949 г.).

Хорошее состояние здоровья пациента является отражением уровня медицинской помощи, а также следствием адаптации пациента в физической, социальной, психологической сферах. Онкологические заболевания оказывают значимое отрицательное влияние на качество жизни пациентов, вызывая при этом временную или стойкую нетрудоспособность из-за проблем физического и психологического характера.

В настоящее время доступно большое количество валидированных опросников для самостоятельного заполнения пациентами с онкологическими заболеваниями, например: опросник для определения качества жизни (Quality of Life Questionnaire Core-30, QLQ-C30) Европейской организации по исследованию и лечению онкологических заболеваний (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), опросник для функциональной оценки противоопухолевой терапии (Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT), Роттердамский контрольный лист симптомов (Rotterdam Symptom Checklist, RSCL), индекс функционирования при раке (Functional Living Index-Cancer, FLIC) и система оценки онкологической реабили-

тации (Cancer rehabilitation evaluation system-short form, CARES-SF). Чаще всего используется опросник EORTC QLQ-C30, состоящий из 30 вопросов, которые характеризуют 15 показателей: пять функциональных шкал, три шкалы симптомов, шкала общей оценки состояния здоровья/качества жизни и шесть отдельных вопросов. Этот опросник может быть дополнен различными модулями для конкретных видов онкологических заболеваний. Организация EORTC рекомендует проводить оценку качества жизни пациента по меньшей мере до, во время, а также после проведения лечения [8, 9].

FDA и Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) рассматривают показатель QoL в качестве возможного варианта первичной конечной точки в онкологических клинических исследованиях, обладающей двумя преимуществами: сокращением длительности исследования и возможностью оценки клинической эффективности терапии для пациента. Однако в некоторых случаях отмечаются ограничения использования данного показателя вследствие его субъективности, неполноты данных и отсутствия стандартизованных подходов к анализу и представлению результатов по данному показателю. Анализ результатов представляет методологические и статистические трудности из-за типа собираемых данных и многомерности опросников. Одной из основных проблем при этом является потеря данных в определенные временные точки вследствие пропуска пациентом установленных протоколом визитов или незаполнения предлагаемого опросника [10]. Таким образом, потенциальные систематические ошибки ограничивают уверенность в достоверности результатов по данному показателю.

«ОПУХОЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ» КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Выживаемость без прогрессирования заболевания (progression free survival). В настоящее время в онкологической практике приобрело актуальность использование «опухоль-ориентированной» клинической конечной точки — выживаемости без прогрессирования заболевания, имеющей более ранние сроки оценки эффективности и сниженное влияние дальнейших схем терапии. Как правило, данным термином называют период времени от момента рандомизации до момента рецидива опухоли или смерти по любой причине после получения противоопухолевой терапии. Иногда возможно использование аналогичного показателя клинической эффективности — безрецидивной выживаемости, определяющей, какая часть больных, достигших полной ремиссии, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания. В исследованиях с использованием валидированных конечных точек полученные результаты не отражают напрямую клиническую эф-

фективность, что требует проведения дополнительных исследований для оценки качества жизни пациентов.

В клинических исследованиях в качестве первичных показателей эффективности используется ряд комбинированных конечных точек. В частности, время до прогрессирования опухоли (time to tumor progression) отличается от выживаемости без прогрессирования заболевания тем, что учитывается только прогрессирование заболевания, в то время как пациентов, смерть которых наступила по другим причинам, при оценке этого показателя не включают в анализ. В настоящее время данные показатели часто используют как взаимозаменяемые, при этом проведение перекрестного сравнения результатов, полученных в различных клинических исследованиях, достаточно затруднительно.

В исследованиях показатель прогрессирования заболевания определяют по-разному: как клиническое или радиологическое прогрессирование (критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) или как лабораторные измерения прогрессирования, что усложняет сравнение полученных результатов. Симптоматическое или нерадиологическое прогрессирование часто субъективно, как правило, не имеет стандартного определения и является потенциальным источником систематической ошибки [11]. Прогрессирование заболевания оценивают на основе радиологических исследований, проводимых в запланированные сроки, но истинный момент начала прогрессирования фактически находится где-то в пределах временного интервала между двумя радиологическими оценками. Радиологическая оценка прогрессирования заболевания допускает возможность погрешности измерения и систематической ошибки, а интервалы между наблюдениями широко варьируют даже в рамках одного исследования [12].

Показатель выживаемости без прогрессирования заболевания был валидирован в качестве суррогатной конечной точки только для исследований химиотерапии на основе фторурацила при распространенном колоректальном раке [13]. Тем не менее данный показатель часто используют в качестве первичного критерия эффективности в исследованиях других видов онкологических заболеваний. При этом во многих исследованиях было продемонстрировано улучшение по показателю выживаемости без прогрессирования заболевания при отсутствии улучшения по показателю общей выживаемости.

Объективный ответ (objective response rate). В начале 80-х годов XX века ВОЗ была принята клиническая классификация критериев оценки ответа, основанная на изменении линейных размеров новообразований, определяемых лучевыми методами

исследования. С 2000 г. в международных клинических исследованиях стала использоваться новая методика оценки эффективности цитотоксической терапии солидных опухолей по шкале RECIST, пересмотренной в 2009 г. (версия RECIST 1.1). Опухоли оцениваются как измеряемые (20 мм или более при стандартном исследовании, 10 мм при использовании спиральной компьютерной томографии) либо неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр 5 очагов поражения (до 2 в одном органе или до 5 в различных органах). Сумма диаметров опухолей до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковым после лечения.

Таким образом, критерии оценки объективного ответа по шкале RECIST 1.1, на основании которых делается заключение об эффективности терапии, включают в себя следующие показатели: полный ответ (CR, complete response) — исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель; частичный ответ (PR, partial response) — уменьшение измеряемых очагов на 30 % или более; стабилизация заболевания (SD, stable disease) — нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование; прогрессирование заболевания (PD, progressive disease) — увеличение на 20 % наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов. Необходимой минимальной продолжительностью лечебного эффекта считают 4 недели, при этом объективный ответ рассчитывается как сумма полного и частичного ответов (CR + PR) [9, 14].

Критерии RECIST были разработаны для оценки ответа на лечение цитотоксическими противоопухолевыми препаратами. Для иммуноонкологических препаратов в 2013 году появились обновленные критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (IrRECIST). Обновление было связано с тем, что раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов классифицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответы или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов. Таким образом, правила измерения и оценки результатов аналогичны шкале RECIST 1.1 за исключением некоторых принципиальных отличий: появление новых очагов не является прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели [15].

При оценке объективного ответа с каждым годом используются все более совершенные методы визуализации, учитывающие динамику размера опухоли.

Ранее проводилось только физикальное обследование опухоли с измерением ее линейных размеров и рентгенологическая диагностика, в дальнейшем стали применяться эндоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография. Кроме того, при оценке эффективности лечения некоторых форм злокачественных новообразований учитывается динамика биохимических и других лабораторных показателей, в частности, онкомаркеров (РЭА — раково-эмбрионального антигена, ПСА — простатоспецифического антигена, СА-125 — маркера рака яичников и др.). Объективная оценка противоопухолевого действия позволяет своевременно изменить или прекратить химиотерапию при ее неэффективности [9].

Субъективный ответ (subjective response rate).

Субъективный ответ оценивают по изменению статуса, уменьшению или исчезновению симптомов заболевания (в частности, боли) и изменению массы тела. Статус больного (Performance status) оценивают до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания по 5-степенной системе ВОЗ (ECOG-WHO, Eastern Cooperative Oncology Group — World Health Organization), представляющей собой модификацию шкалы Карновского. Для характеристики болевого синдрома, аппетита и функции органов рекомендуется следующая шкала: 0 — нет симптомов, 1 — умеренные симптомы, 2 — симптомы средней выраженности, 3 — тяжелые симптомы, 4 — особенно тяжелые симптомы, угрожающие жизни [9].

На рисунке 1 представлены характеристики конечных точек клинической эффективности противоопухолевых препаратов, включающие преимущества и недостатки применения того или иного показателя, а также требования к его оценке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом в области онкологии увеличивается количество исследований с использованием конечных точек, альтернативных общей выживаемости — «золотому стандарту», демонстрирующему клиническую эффективность противоопухолевой терапии для пациентов. Применение показателей выживаемости без прогрессирования заболевания и безрецидивной выживаемости осложнено несовершенством методологии их валидации. Использование показателя качества жизни ограничено вследствие его субъективного характера, неполноты данных и отсутствия стандартизованных подходов при анализе полученных результатов.

Учитывая проблемы, связанные с выбором конечных точек для клинических исследований в области онкологии, разрабатывается и совершенствуется проект «Оценка конечных точек, определяемых временем до наступления события, в исследованиях

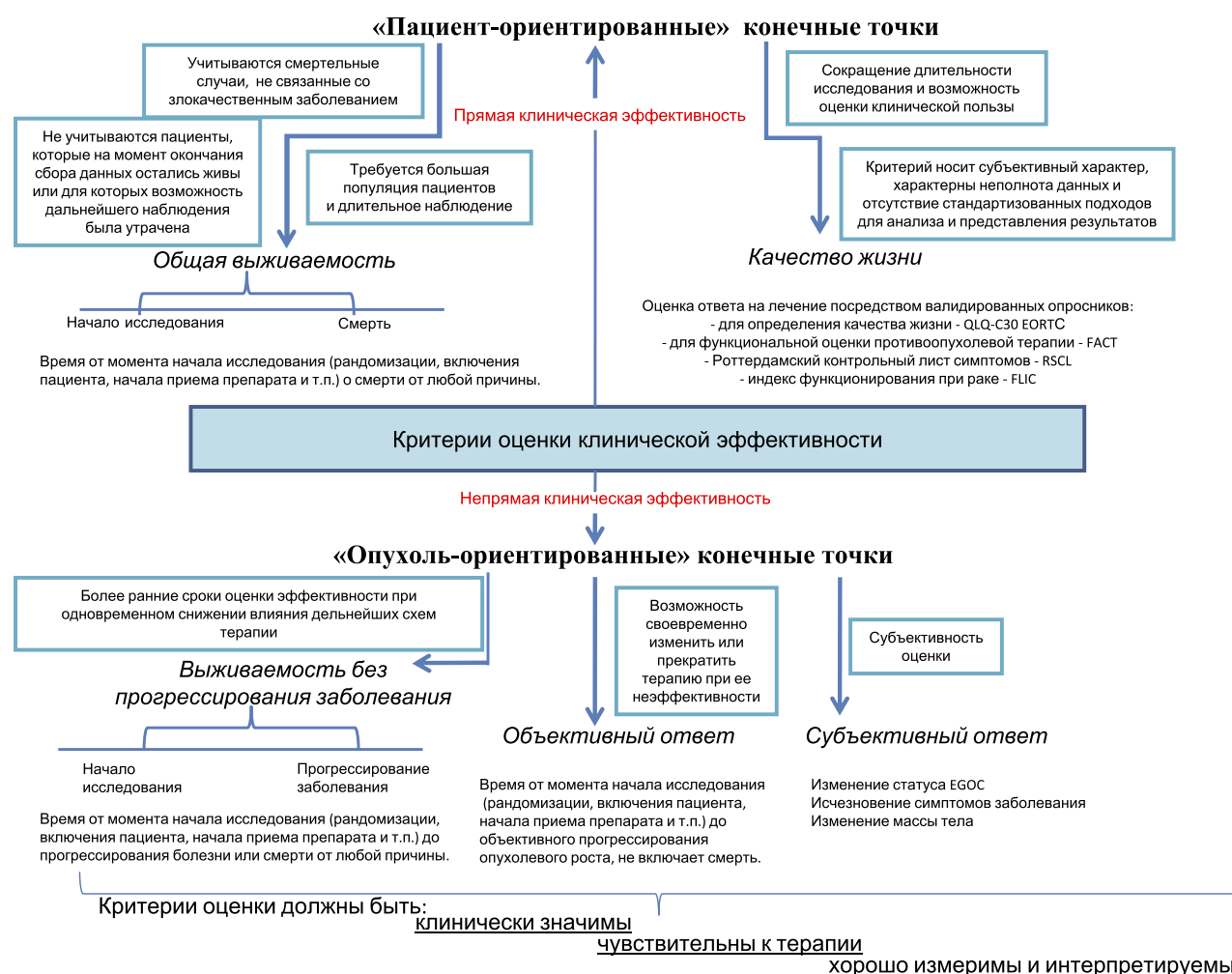


Рис. 1. Конечные точки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных средств

Fig. 1. Clinical efficacy endpoints of anticancer medicines

при онкологических заболеваниях» (DATECAN, Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). Проект создан с целью обоснованного выбора конечных точек для каждого конкретного онкологического заболевания на определенном этапе клинического изучения противоопухолевого препарата. Очевидно, что выбор должен быть сделан в пользу наиболее надежной, воспроизводимой конечной точки, которая позволит выявить клинически значимые исходы заболевания. В настоящее время научное и медицинское сообщество постоянно проводит анализ наиболее приемлемых конечных точек с целью взаимозаменяемости первичного критерия эффективности — общей выживаемости. Существует необходимость разработки рекомендаций по унификации выбора клинически значимых, чувствительных к терапии, хорошо измеримых и интерпретируемых конечных точек в клинических исследованиях.

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. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
2. Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM. Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred endpoint. *Eur J Cancer.* 2009;45(13):2249–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.033>
3. Booth CM, Ohorodnyk P, Eisenhauer EA. Call for clarity in the reporting of benefit associated with anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):213–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.8542>

4. Saad ED, Buyse M. Overall survival: patient outcome, therapeutic objective, clinical trial endpoint, or public health measure? *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1750–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6359>
5. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
6. Слинин АС, Быданов ОИ, Карачунский АИ. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(3):34–9. [Slinin AS, Bydanov OI, Karachunsky AI. Analysis of survival and possibility of certain events in patients with acute leucosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Questions of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2016;15(3):34–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-3-34-39>
7. Meran JG, Spath-Schwalbe E. Quality of life and ethics as basic questions in geriatric oncology. *Onkologie*. 2009;32(Suppl 3):29–33. <https://doi.org/10.1159/000228652>
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
9. Переводчикова НИ, ред. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. М.: Практическая медицина; 2011. [Perevodchikova NI, ed. *Guidance on chemotherapy for tumor diseases*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011 (In Russ.)]
10. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Mercier M, Fraisse J, Causeret S, Tixier H, et al. Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in patients with breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(10):1458–68. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0085>
11. Bhattacharya S, Fyfe G, Gray RJ, Sargent DR. Role of sensitivity analyses in assessing progression-free survival in late-stage oncology trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5958–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4329>
12. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):428–32. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk091>
13. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, Calais G, Conroy T, Mineur L, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3–4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1781–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.016>
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437
15. Юдин ДИ, Лактионов КП, Саранцева КА, Черненко ПА, Арзуманян АЛ. Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2017;(1):42–6 [Yudin DI, Laktionov KP, Sarantseva KA, Chernenko PA, Arzumanyan AL. Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immuno-oncology treatment. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors*. 2017;(1):42–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-1-42-46>

ОБ АВТОРЕ

Тихомирова Анна Владимировна, канд. фарм. наук, ведущий эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-4815-7106>

Статья поступила 24.09.2018
После доработки 28.11.2018
Принята к печати 20.02.2019

AUTHOR

Anna V. Tikhomirova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Expert of the Division No. 1 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/0000-0003-4815-7106>

Article was received 24 September 2018
Revised 28 November 2018
Accepted for publication 20 February 2019

Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом

В. А. Шевцов, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев, И. Н. Индикова,
Е. Э. Евреинова*, А. В. Рукавишников, Л. М. Хантимирова, Д. В. Горенков

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

Резюме. Регулирование процесса внесения изменений в документы регистрационного досье является одним из важных факторов обеспечения стабильности качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Уполномоченные органы государств, поддерживающих модульный формат регистрационного досье: Европейского союза, США, других стран-участниц Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), издают руководящие документы о внесении изменений в документы регистрационных досье на химико-фармацевтические и биологические (иммунологические) лекарственные средства. Вакцины (готовые формы) и вакцинные антигены (действующие вещества) представляют собой особую группу иммунобиологических лекарственных средств, характеризующихся высокой профилактической значимостью для здравоохранения, сложностью разработки, особыми методами производства и контроля. Порядок внесения изменений в документы регистрационного досье на иммунобиологическое лекарственное средство недостаточно отражен в действующих нормативно-правовых документах Российской Федерации и ЕАЭС. Всемирная организация здравоохранения рекомендует процедуру, описанную в документе «Руководство по процедурам и требованиям к данным, связанным с внесением изменений в зарегистрированные вакцины». Цель работы — проведение сравнительного анализа действующих отечественных и международных нормативно-методических документов в части регуляторных требований к процедуре внесения изменений в регистрационные досье зарегистрированных иммунобиологических лекарственных препаратов. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России разрабатывается Проект методических рекомендаций по внесению изменений в регистрационные досье на зарегистрированные иммунобиологические препараты, который включает в себя детальное рассмотрение категорий значимости вносимых изменений, содержит условия и перечень необходимых документов для данной группы препаратов. В статье обобщены научно-методические подходы к экспертизе изменений, вносимых в регистрационное досье вакцины с целью дальнейшего совершенствования нормативно-правовой базы Российской Федерации и ЕАЭС.

Ключевые слова: экспертиза качества; стандарты качества; изменения; регистрационное досье; мастер-файл; антиген вакцины; вакцина

Для цитирования: Шевцов ВА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП, Индикова ИН, Евреинова ЕЭ, Рукавишников АВ, Хантимирова ЛМ, Горенков ДВ. Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):41–48. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>

***Контактное лицо:** Евреинова Елена Эдуардовна; Evreinova@expmed.ru

Post-approval Variations to Dossiers for Vaccines: Analysis of Regulatory and Methodological Approaches Used in the Russian Federation and Abroad

V. A. Shevtsov, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev, I. N. Indikova, E. E. Evreinova*,
A. V. Rukavishnikov, L. M. Khantimirova, D. V. Gorenkov

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

Abstract. The management of post-approval changes to registration dossiers for medicinal products is one of the most important factors for ensuring sustainable quality, safety and efficacy of medicines. Competent authorities that use the module format of the registration dossier, i.e. the regulatory authorities of the European Union, USA and other members of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and the Eurasian Economic Union (EEU), issue guidelines on changes to registration dossiers for pharmaceuticals and biologicals (immunological products). Vaccines (finished dosage forms) and vaccine antigens (active ingredients) are a specific group of immunobiological products which have great prophylactic importance for healthcare, and which are associated with challenging development and specific methods of manufacturing and quality control. The procedure of introducing post-approval variations to dossiers for immunobiological medicinal products is poorly reflected in the current Russian and EEU regulations. The World Health Organization (WHO) established a procedure described in the «Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines». The purpose of the present study was to compare current Russian and international legislation in terms of regulatory requirements for post-approval changes to dossiers for immunobiological products. The Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation is drafting Guideline on introducing

post-approval changes into dossiers for immunobiological medicines. The draft includes a detailed review of various categories of changes based on their importance, and a list of conditions and required documents for specific groups of medicines. This article summarises scientific and methodological approaches to evaluation of changes introduced in registration dossiers for vaccines in order to further improve the regulatory framework of the Russian Federation and the EEU.

Key words: quality evaluation; quality standards; changes; variations; registration dossier; master-file; vaccine antigen; vaccine

For citation: Shevtsov VA, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP, Indikova IN, Evreinova EE, Rukavishnikov AV, Khantimirova LM, Gorenkov DV. Post-approval variations to dossiers for vaccines: analysis of regulatory and methodological approaches used in the Russian Federation and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):41–48. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>
*Corresponding author: Elena E. Evreinova; Evreinova@expmed.ru

Вступление Российской Федерации в соответствии с Договором о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 г. в правовое пространство Евразийского экономического союза (ЕАЭС) означает признание комплекса правил ЕАЭС в области обращения лекарственных средств. Эти правила в основном гармонизированы с нормативно-правовыми документами Европейского союза (ЕС) и Руководящими документами Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH).

В Российской Федерации регистрацию и внесение изменений в документы регистрационных досье на лекарственные средства осуществляют в соответствии с положениями Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61-ФЗ). В ЕАЭС эти вопросы регламентирует руководящий документ, принятый Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». В нормативно-правовой базе Российской Федерации и ЕАЭС особенности внесения изменений в документы регистрационного досье на иммунобиологический лекарственный препарат отражены недостаточно.

Цель работы — проведение сравнительного анализа отечественных и международных нормативно-методических документов в части регуляторных требований к внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированную вакцину для разработки рекомендаций по совершенствованию нормативно-правовой базы Российской Федерации и ЕАЭС.

ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ДОКУМЕНТЫ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В условиях выполнения производителями требований надлежащей производственной практики, наличия развитой фармацевтической системы качества, мониторинга эффективности процесса и качества продукции становится необходимым постоянное внедрение изменений в технологический процесс с целью его улучшения.

Совершенствование технологии, переход фармацевтических производств к непрерывному производственному процессу, разработка новых типов лекарственных средств приводят к необходимости изменения принципов оценки качества лекарственного препарата. «Гибкий» подход к обеспечению качества лекарственных средств, в том числе при внедрении изменений, изложен в актуальных руководствах ICH Q8–Q12, ICH M4¹.

Фармацевтическая система качества ICH Q10 требует, чтобы все изменения были изучены и получили оценку в рамках системы управления изменениями на предприятии. Результаты этих исследований могут показать, какие сведения следует предоставить держателю регистрационного удостоверения в соответствующих разделах документов регистрационного досье при необходимости внесения изменений. Эффективная система управления изменениями должна гарантировать отсутствие непредсказуемых последствий в результате внесения изменений в регистрационные документы.

При внесении изменений в документы регистрационного досье на зарегистрированное лекарственное средство возникает необходимость оценки уполномоченным органом влияния предлагаемого изменения на эффективность, качество и безопасность лекарственного препарата.

¹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2009.

ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality risk management Q9, 2005.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10, 2008.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development and manufacture of drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11, 2012.

ICH Harmonised Guideline. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12. draft version, 2017.

Guidance for industry. M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2017.

Развитая система надлежащих практик позволяет внедрить часть изменений в производство лекарственных препаратов без предварительного согласования, но с последующим уведомлением уполномоченного органа. Однако перед внедрением изменений, которые могут привести к ухудшению качества и эффективности лекарственного средства, необходимо получение одобрения уполномоченного органа.

Держатель регистрационного удостоверения обязан сообщать уполномоченному органу обо всех новых сведениях, которые могут потребовать изменения документов и данных, содержащихся в регистрационном досье на лекарственный препарат. Подтверждающие сведения предоставляются для экспертной оценки в составе соответствующего модуля Общего технического документа (ОТД) ICH M4².

В США, Европейском союзе и других странах, организации фармконтроля которых присоединились к ICH, методическая база научной экспертизы изменений, вносимых в регистрационные документы активных фармацевтических субстанций и препаратов, основывается на руководящих документах из серий ICH: «Мультидисциплинарной», «Качество» и «Эффективность». Эти документы были разработаны с целью регистрации стандартных производств лекарственных средств химического синтеза. В целях регистрации биологических/иммунологических лекарственных средств используется дополнительная группа руководств³. Единый подход к оценке изменений, вносимых в регистрационные документы, и методическая база для их научной экспертизы были представлены в проекте руководства ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management и согласованы комитетом ICH только к концу 2017 г.

В США, ЕС, других странах, организации которых участвуют в ICH, признающих модульный формат регистрационного досье, порядок внесения

изменений в регистрационные документы определяется соответствующими локальными законодательствами. В ЕС процедуры внесения изменений подразделяют на два основных типа (тип I и тип II) [1]. Изменения типа I (незначимые) подразделяют на тип IA и тип IB. Внесение изменений типа IA требует только уведомления регуляторных органов, так как не является причиной возникновения существенных рисков, оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата. Изменения типа IB могут затрагивать технологический процесс и методы контроля показателей качества, но не являются критичными для качества лекарственного средства. О таких изменениях держатель регистрационного удостоверения должен сообщать перед их внедрением, так как при рассмотрении заявления уполномоченный орган может присвоить этому изменению тип II (значимые). Срок принятия решения уполномоченным органом при внесении изменений типа IA составляет 30 дней. По умолчанию, изменения типа IB могут быть внедрены в производство через 30 дней после уведомления уполномоченного органа.

Изменения типа II рассматриваются как значимые изменения, которые могут оказать влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата и требуют прохождения процедуры предварительного одобрения уполномоченным органом. Срок проведения экспертизы составляет от 120 до 210 дней⁴. В США процедура внесения изменений в регистрационные документы лекарственных средств проходит по одному из трех типов, выбранному в зависимости от степени возможного риска снижения качества: для значительных, умеренных и незначительных изменений. Уполномоченные органы в области обращения лекарственных средств отдельных государств согласно законодательно установленному порядку выпускают и актуализируют руководства по внесению изменений в документы регистра-

² Guidance for industry. M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2017.

³ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin Q5A (R1), 1999.

ICH Topic. Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products Q5B, 1995.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C, 1995.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Topic Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products Q5D, 1997.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process Q5E, 2004.

ICH Topic. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Q6B, 1999.

⁴ Commission Regulation (EU) No. 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No. 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

ционного досье⁵. В руководствах обозначены наиболее часто возникающие причины внесения изменений, тип процедуры экспертизы и порядок уведомления уполномоченного органа о внедрении изменения, рекомендован перечень необходимых документов и данных, которые должны быть представлены в поддержку вносимых изменений держателями регистрационных документов.

Руководства уполномоченных органов по внесению изменений в регистрационные документы в области качества для нестандартных производств биологических лекарственных средств относят процедуру внесения изменений в регистрационные документы ко второму типу. Необходимый перечень документов, сопровождающих процесс изменений документов регистрационного досье, вносимых по процедуре второго типа, рекомендуется устанавливать на основании индивидуальных консультаций с уполномоченным органом. По результатам практических консультаций с представителями фармацевтической отрасли уполномоченные органы уточняют и пересматривают Руководства, публикуют ответы на поступившие вопросы, связанные с классификацией или предоставлением научных документов.

Изменения с минимальным потенциальным риском снижения качества биологического лекарственного средства могут быть документированы держателем регистрационного удостоверения и переданы в уполномоченный орган в ежегодном отчете. В настоящее время уполномоченным органом США одобрены руководящие документы, содержащие перечень таких изменений⁶, в ЕС аналогичные документы находятся в стадии разработки.

Приложение № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Евразийского экономического союза, утвержденным Решением № 78 Совета Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2016 г., устанавливает порядок внесения изменений в регистрационные досье на лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные в ЕАЭС. В разделе «Изменения качества» в подразделах «Активная фармацевтическая субстанция» и «Лекарственный препарат» изложены рекомендации по условиям классификации изменений, представляемым подтверждающим доку-

ментам, типам процедур для лекарственных средств на основе активных фармацевтических субстанций (минеральных и химического синтеза). Для биологических/иммунологических (кроме иммунобиологических) лекарственных средств содержатся только сведения о типе процедуры (II или IV) без рекомендаций относительно необходимых условий и указаний о предоставляемых документах и данных для каждого типа процедуры. Подраздел не содержит сведений об иммунобиологических лекарственных препаратах (вакцинах).

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ И ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ НА ВАКЦИНУ

Вакцины (готовые формы) и вакцинные антигены (действующие вещества) выделяются в отдельную группу лекарственных средств, характеризующихся высокой профилактической значимостью для здравоохранения, сложностью разработки, особенностями производства и контроля [2, 3]. Профилактические вакцины (живые аттенуированные, инаktivированные, расщепленные (сплит-вакцины), конъюгированные, комбинированные) значительно отличаются от других лекарственных средств комплексным составом, необходимостью применения биологических методов при контроле показателей качества, сложностью производства, требованиями к организации холодовой цепи для перевозки к местам применения. Например, производство инаktivированных вирусных вакцин включает в себя большое количество этапов: подготовку клеточной культуры для инокуляции вирусом, заражение культуры клеток и культивирование вируса в культуре клеток, сбор вирусосодержащей жидкости, инаktivацию вируса, очистку методами ультрацентрифугирования, перекрестной фильтрации, хроматографии; сведение компонентов вакцины и добавление адьюванта и вспомогательных веществ (консерванты, стабилизаторы), стерилизующую фильтрацию, розлив, лиофилизацию, упаковку [3–5].

Поддержание установившегося режима производства и контроля качества вакцин требует более частого внесения изменений в документы регистрационного досье, чем в случае фармацевтических препаратов. Изменения могут касаться банков клеток, посевного материала, стандартных образцов, добавления или исключения показателей качества,

⁵ Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997.
Guidance for Industry. Changes to an Approved Application: Biological Products, 1997.

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01).

⁶ Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997.
Guidance for Industry. Changes to an Approved Application: Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Postapproval Changes to Drug Substances, 2018.

Guidance for Industry. CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports, 2014.

совершенствования методов контроля и процесса производства (оборудования, введения или исключения производственных площадок).

В Российской Федерации регистрацию вакцин осуществляют в соответствии с едиными требованиями, установленными Федеральным законом № 61-ФЗ. Научно-методическая база на этапе регистрации иммунобиологических лекарственных средств основывается на общих и частных статьях Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Особенностью регистрационного досье на вакцину в странах, присоединившихся к ИЧН, является наличие в ОТД мастер-файла вакцинного антигена, представленного для каждого антигена, входящего в состав активного вещества вакцины [2, 5, 6]. Правилами ЕАЭС также предусмотрено наличие в документах регистрационного досье мастер-файла вакцинного антигена, содержащего следующие сведения о характеристиках активного вещества:

- общая информация относительно исходных материалов и сырья;
- информация о производителе активного вещества: информация о производственном процессе, исходных материалах и сырье, специальных мерах относительно трансмиссивных губчатых энцефалопатий и оценке безопасности посторонних инфекционных агентов, помещений и оборудования;
- характеристика активного вещества;
- контроль качества активного вещества;
- стандартные образцы и материалы;
- первичная упаковка и укупорочная система активного вещества;
- стабильность;
- экспертиза и выдача заключения.

Регистрационное досье на вакцину в странах, признающих модульный формат досье, и в ЕАЭС формируется на основе общих требований к модулям ОТД, согласно документу ИЧН М4⁷, и должно содержать отдельный подраздел раздела «Лекарственный препарат» (3.2.Р) модуля «Качество», который создается для каждого мастер-файла антигена

в составе регистрируемой вакцины. При составлении регистрационного досье в модульном формате на вакцину руководствуются требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к соответствующей вакцине, фармакопейными требованиями и документами уполномоченных органов. ВОЗ и уполномоченные органы некоторых стран публикуют проекты документов и руководства, содержащие требования к предоставлению сведений в регистрационное досье на вакцину⁸.

В техническом руководстве государств американского региона⁹ указаны документы и данные, входящие в досье модульного формата раздела «Лекарственный препарат» (3.2.Р): специфические для вакцин сведения о методах инактивации, сырье, референс-препаратах и адьювантах, вспомогательных веществах, растворителях или разбавителях для лиофилизированных или жидких концентрированных вакцин. Информация о вспомогательных веществах должна содержать данные об их функциях. Наименования растворителей или разбавителей для лиофилизированных или жидких концентрированных вакцин должны быть приведены с описанием упаковочно-укупорочной системы. Описание фармацевтической разработки вакцины (3.2.Р.2) должно содержать результаты исследований, проведенных для обоснования выбора лекарственной формы, состава, производственного процесса и упаковочно-укупорочной системы конечного продукта. Этот подраздел должен также содержать обоснования любых различий между предлагаемым коммерческим составом и препаратами тех серий, которые были использованы в первичных клинических исследованиях и изучении стабильности. В подразделе 3.2.Р.2.1 должны быть сделаны выводы о совместимости компонентов вакцины, в том числе адьюванта, стабилизатора, консерванта, с действующим веществом. Подраздел 3.2.Р.2.2 должен включать обоснование физико-химических и биологических свойств вакцины с учетом предлагаемого пути введения.

⁷ ICH Harmonised Guideline. Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. M4, 2017.

⁸ Guidelines on Procedures and Data Requirements for Changes to Approved Vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixty-fifth Report. WHO Technical Report Series, No. 993, Annex 4, 2015.

Guidance for Industry. Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, 1999.

Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines in the Americas and Guidelines for Preparation of Application. Health Canada Guidance Document, 2016.

Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Changes to an Approved Application: Biological Products, 1997.

Guidance for Industry. Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product, 1999.

Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies, 1997.

Draft Guidance for Industry. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), 2018.

⁹ Health Canada Guidance Document. Harmonized Requirements for the Licensing of Vaccines in the Americas and Guidelines for Preparation of Application. 2016/06/16.

Руководящие документы, устанавливающие категории значимости изменений и соответствующие уровни их предварительной отчетности при внесении изменений в досье вакцин, также отсутствуют в ЕС и США.

В Директиве ЕС¹⁰ и Правилах ЕАЭС¹¹ предусмотрено связанное с изменениями мастер-файла вакцинного антигена внесение изменений в документы регистрационного досье на вакцину, но сведения об условиях и подтверждающих данных, вносимых в разделы регистрационных документов по качеству в составе мастер-файла антигена или в часть досье, регламентирующую сведения о вакцине, отсутствуют.

В области обращения иммунобиологических лекарственных препаратов в настоящее время мировым фармацевтическим сообществом одобрен единственный документ ВОЗ «Руководство по внесению изменений в досье зарегистрированных иммунобиологических препаратов»¹², который определяет перечень и объем регистрируемых сведений (состав, производство, контроль), вводит категории значимости изменений, необходимость предварительной отчетности и объем подаваемых в исполнительный орган дополняющих сведений при необходимости их внесения.

Руководство ВОЗ предложено мировому сообществу и как документ для полного одобрения на уровне национальных или межгосударственных требований, и в качестве основы документов, принимаемых в соответствии с законодательствами и правовыми актами отдельных государств. Государства, поддерживающие регистрацию лекарственных средств в формате ОТД, проводят внесение изменений в области качества в регистрационные документы на вакцину (вне области мастер-файла) или на основании документов и данных, представленных в соответствии с перечнем, или в соответствующих подразделах модуля «Качество», описывающих готовый препарат.

Процедура внесения изменений в регистрационное досье вакцин отражена в руководящих документах Европейского медицинского агентства (ЕМА), которые рассматривают частные требования к конкретным вакцинам. Так, Руководство ЕМА по регуляторным и процедурным требованиям при регистрации различных типов вакцин для профилактики гриппа¹³ содержит требования по внесению в регистрационное досье

изменений, обусловленных изменением/обновлением штаммового состава сезонных, препандемических (зоонозных) и пандемических вакцин против гриппа (живых, инактивированных (цельновирионных, расщепленных и субъединичных) и вакцин с адъювантом). Разработка вакцин для профилактики гриппа, связанная с ежегодным обновлением рекомендаций ВОЗ по штаммовому составу в отношении сезонной вакцины, а также разработка кандидатной пандемической вакцины с целью подготовки к потенциальной пандемии гриппа обуславливают необходимость внедрения консолидированных рекомендаций по регуляторным и процедурным требованиям при внесении изменений в регистрационное досье в связи с изменением/обновлением штаммового состава сезонных, препандемических (зоонозных) и пандемических вакцин против гриппа. На основе опыта ЕС в ЕАЭС разработан и принят нормативно-правовой документ, в котором рассматриваются эти требования — Приложение № 24 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения «Требования к процедуре внесения изменений в регистрационное досье сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин при изменении штаммового состава вакцин для профилактики гриппа, а также к регистрации сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин для профилактики гриппа»¹⁴. Следует отметить, что этот документ не распространяется на изменения, не связанные с изменением/обновлением штаммового состава сезонных, препандемических и пандемических вакцин для профилактики гриппа.

Правовая база Российской Федерации в области обращения лекарственных средств постоянно развивается, сближаясь с законодательной базой других государств и государственных объединений. Разработка нормативно-правовых документов для пострегистрационного этапа осуществляется с целью гармонизации российского законодательства и унифицированных международных стандартов и правил регуляторных процедур.

На основе сравнительного анализа отечественных и международных нормативно-методических документов, включающих регуляторные требования к процедуре внесения изменений в регистрационное досье на зарегистрированный иммунобиологический лекарственный препарат, выявлено,

¹⁰ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union, L 311, 28.11.2001, P. 67.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹² Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Technical Report Series No. 993, 2015.

¹³ Guideline on influenza vaccines — submission and procedural requirements (EMA/56793/2014 Rev. 1). European Medicines Agency.

¹⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 14 июня 2018 г. № 55 «О внесении изменений в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78».

что существует необходимость в разработке Руководства по внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированный иммунобиологический препарат (вакцину), предназначенного для экспертных организаций Российской Федерации, государств-членов ЕАЭС и держателей регистрационных документов для управления внесением изменений в регистрационное досье на вакцину в соответствии с правилами ЕАЭС.

В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в соответствии с реализацией положений Федерального закона № 61-ФЗ запланирована разработка Проекта Руководства по внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированную вакцину на основе документа ВОЗ. Проект документа будет содержать детальное рассмотрение категорий значимости вносимых изменений, условия и перечень необходимых документов доказательной базы для данной группы препаратов. Категории значимости вносимых изменений указаны в едином каталоге классифицированных типичных случаев изменений, структурированном на основе международных стандартов ИСН и Руководящего документа ВОЗ. Разрабатываемый в соответствии с консолидированными требованиями мирового фармацевтического сообщества документ будет учитывать особенности всех регламентирующих требований к качеству вакцин и способствовать оптимизации административного процесса регистрации одобренных документов по внесению изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфические особенности производства и контроля вакцин требуют особого порядка внесения изменений в регистрационные документы. Управление изменениями в регистрационных документах профилактических иммунобиологических лекарственных средств изложено в Правилах ЕАЭС для установленного формата мастер-файла вакцинного антигена. Особенности внесения изменений в документы регистрационных досье на готовые препараты профилактических вакцин не нашли отражения в утвержденных документах нормативно-правовой базы Российской Федерации и ЕАЭС.

Единственным руководящим документом для иммунобиологических лекарственных препаратов, одобренным мировым сообществом, является Руководящий документ по внесению изменений в регистрационные документы на вакцину, предложенный ВОЗ в качестве рекомендаций при принятии национальных или межгосударственных требований, а также для адаптации в соответствии с законодательствами и правовыми актами

для отдельных государств. Этот документ предложено использовать в качестве основы для разработки проекта Руководства по внесению изменений в регистрационное досье на зарегистрированный иммунобиологический препарат (вакцину), соответствующего международным нормам и научно-методическим подходам и предназначенного для экспертных организаций Российской Федерации и государств-участников ЕАЭС и для держателей регистрационных документов.

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-А18-118021590046-9).

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-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Соловьев ЕА, Устюгова ЕА, Саяпина ЛВ, Бондарев ВП. Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):11–5. [Olefir YuV, Merkulov VA, Soloviev EA, Ustyugova EA, Sayapina LV, Bondarev VP. Russian and foreign legislation on regulation of post-approval variations in the dossier for the medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(4):11–5 (In Russ.)]
2. Медуницын НВ, Миронов АН, Мовсисянц АА. *Теория и практика вакцинологии: монография*. М.: Ремедиум; 2015. [Medunitsyn NV, Mironov AN, Movsesyants AA. *Theory and practice of vaccinology: a monograph*. Moscow: Remedium; 2015 (In Russ.)]
3. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham GI, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing — An overview. *Vaccine*. 2017;35(33):4064–71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>
4. Van de Burgwal LHM, Ribeiro CDS, Van der Waal MB, Claassen E. Towards improved process efficiency in vaccine innovation: The Vaccine Innovation Cycle as a validated, conceptual stage-gate model. *Vaccine*. 2018;36(49):7496–508. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.061>
5. Dellepiane N, Pagliusi S, Registration Experts Working Group. Challenges for the registration of vaccines in emerging countries: Differences in dossier requirements, application and evaluation processes. *Vaccine*. 2018;36(24):3389–96. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.049>
6. Vidor E, Soubeyrand B. Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(12):1575–82. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1205492>

ОБ АВТОРАХ

Шевцов Владимир Александрович, канд. мед. наук, начальник управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф., директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Индикова Ирина Николаевна, канд. биол. наук, главный эксперт управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0695-3446>

Евреинова Елена Эдуардовна, канд. биол. наук, ведущий эксперт управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Рукавишников Андрей Владимирович, канд. биол. наук, заместитель начальника управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Хантимирова Лейсан Маратовна, аналитик управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Горенков Дмитрий Витальевич, аналитик управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Статья поступила 06.02.2018
После доработки 14.12.2018
Принята к печати 20.02.2019

AUTHORS

Vladimir A. Shevtsov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), General Director of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director-General for Medicinal Products' Evaluation of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Irina N. Indikova, Cand. Sci. (Biol.), Chief Expert of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0695-3446>

Elena E. Evreinova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Andrey V. Rukavishnikov, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4536-2040>

Laysan M. Khamtimirova, Analyst of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Dmitry V. Gorenkov, Analyst of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Article was received 6 February 2018
Revised 14 December 2018
Accepted for publication 20 February 2019

Формирование концепции информационно-аналитической базы стандартных образцов

Д. П. Андреев, А. В. Козлович*

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. В статье рассмотрены основные результаты исследования процессов комплексной разработки и внедрения использования информационно-аналитической базы данных стандартных образцов на примере деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Объект исследования — информационно-аналитическая база данных о стандартных образцах, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Цель работы — формирование концепции информационно-аналитической базы стандартных образцов на основе объектно-ориентированных подходов. Основанием разработки и внедрения базы данных явилась необходимость повышения эффективности отдельных видов деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, в рамках деятельности которого осуществляется автоматизация некоторых процессов. Рассмотрены ключевые предпосылки создания интегрального специализированного информационно-технологического продукта как способа повышения эффективности деятельности. Представлен общий порядок разработки информационно-аналитической базы данных с учетом поставленных задач и установленных требований по функциональности информационно-аналитической системы. В работе описаны реализованные решения, а также стратегии их совершенствования. Алгоритм работы информационно-аналитической базы стандартных образцов предполагает возможность ее модернизации, в том числе повышение уровня автоматизации действий с документами и данными, подключение новых стандартизованных справочников, готовых шаблонов, а также модификация в случае изменений схем бизнес-процессов учреждения, законодательства или технико-технологических аспектов использования стандартных образцов.

Ключевые слова: автоматизация; информационная система; информатизация здравоохранения; стандартный образец; электронный документооборот; информационно-аналитическая база

Для цитирования: Андреев ДП, Козлович АВ. Формирование концепции информационно-аналитической базы стандартных образцов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):49–53. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-49-53>

***Контактное лицо:** Козлович Алексей Викторович; Kozlovitch@expmed.ru

Conceptualisation of an Information Analytical Database of Reference Standards

D. P. Andreev, A. V. Kozlovich*

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

Abstract. The article summarises the main results of a study investigating integrated development and implementation of an information analytical database of reference standards in the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of Russia (FSBI «SCEEMP»). The subject of the research is an information analytical database of reference standards designed to assess the quality, efficacy and safety of medicines. The aim of the study was to create the concept of an information analytical database of reference standards based on object-oriented approaches. The database was created in response to the need for improving the efficiency of certain types of activities of the FSBI «SCEEMP» which has already automated some of its processes. The paper discusses the key prerequisites for the creation of an integrated specialised information technology product as a way to improve overall performance. A general procedure for the development of an information and analytical database is presented, taking into account the tasks set and the established requirements for the functionality of the information and analytical system. The paper describes the implemented solutions, as well as strategies for their improvement. The operation algorithms of the information-analytical database of reference materials allow for its further modernisation, as well as greater automation of actions with documents and data, incorporation of new standardised reference books, ready-made templates, as well as modification in case any changes are made to business processes, legislation or technical and technological aspects of using reference standards.

Key words: automation; information system; informatisation of healthcare; reference standard; electronic document management; information analytical database

For citation: Andreev DP, Kozlovich AV. Conceptualisation of an information analytical database of reference standards. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):49–53. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-49-53>

***Corresponding author:** Aleksey V. Kozlovich; Kozlovitch@expmed.ru

Правительство Российской Федерации обозначило в числе своих высокоприоритетных задач повышение темпов научно-производственного развития фармацевтической отрасли государства. Министерство здравоохранения Российской Федерации выступает как активнейший участник утвержденной программы¹. В рамках избранной парадигмы федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП») провело научно-исследовательскую работу по теме «Совершенствование систем разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств»² (далее — НИР). Одними из исполнителей выступили сотрудники Управления информатизации (УИ) ФГБУ «НЦЭСМП». На предварительном этапе был проведен анализ возможностей учреждения, по результатам которого сделано несколько принципиальных выводов, предлагающих в качестве решения оптимизацию ряда существующих процессов. Начать оптимизацию было предложено с одной структурной единицы учреждения, в качестве которой был выбран Испытательный центр экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» (ИЦЭК МИБП), участвующий в разработке и аттестации отечественных отраслевых стандартных образцов (СО) для оценки качества иммунобиологических лекарственных препаратов [1]. Опыт внедрения цифровых решений в одном подразделении учреждения позволит положительно повлиять как на деятельность всего ФГБУ «НЦЭСМП», так и в целом на работу различных организаций, использующих СО.

Цель работы — сформировать концепцию информационно-аналитической базы стандартных образцов на основе объектно-ориентированных подходов.

Изучение деятельности персонала ИЦЭК МИБП позволило обнаружить прямую зависимость между количеством обращений сотрудников к данным о стандартных образцах для оценки качества иммунобиологических препаратов и временем, затраченным на работу с документами разного типа. Установлено, что переход ФГБУ «НЦЭСМП» на электронный документооборот оставил нерешенным ряд проблем в работе экспертов с текстовой информацией.

По заключению аналитиков УИ, первостепенной целью становилось качественное повышение уровня автоматизации ряда рутинных манипуля-

ций, осуществляемых сотрудниками подразделений ИЦЭК МИБП в ходе разработки, создания, аттестации или экспертизы СО. В первую очередь имеется в виду автоматизация ручной части работы: обработка бумажных носителей и просмотр нераспознанных электронных изображений, представляемых в пакете сопроводительных документов для образцов МИБП [2]. В результате было принято решение о создании интегральной специализированной информационной системы (ИС) «База СО». Этот информационный продукт должен быть оформлен как виртуальное рабочее место сотрудников ИЦЭК МИБП.

Требования к возможностям создаваемого продукта указывали на необходимость наличия в его составе массива данных и группы программных компонентов, ответственных за управление данными.

За время существования ИЦЭК МИБП был аккумулирован значительный локальный архив рабочей документации, содержащий сведения о СО, используемых для оценки качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных средств. Однако большинство материалов имеет архаичную систематизацию и фрагментарное распознавание.

Проектирование структуры актуальной базы данных проводилось на основе модели, использующей понятие «объект-связь». По этой причине сотрудникам УИ пришлось тщательно изучить особенности процессов формирования документов, проводимых подразделением в ходе работы по регистрации или исследованию СО. Типизация используемых или создаваемых объектов позволила создать набор свойств, исчерпывающе их описывающих, или, иначе говоря, атрибутов. Разработка перечня атрибутов и объектов проводилась совместно с сотрудниками ИЦЭК МИБП.

Записи о СО было предложено присвоить более 40 значащих атрибутов; в зависимости от типа данных фиксируется точное числовое значение, диапазон значений, текст или изображение. Для каждого описываемого документа предусмотрено до 20 значащих атрибутов. Объект «Испытания стандартного образца в рамках проводимой аттестации» может содержать до 16 характеризующих его атрибутов.

Запись о СО — основообразующий объект, от него проводится последовательная цепочка связей к пакетам документов и набору данных, полученных в результате аттестации СО экспертами. Контролируемые показатели качества СО могут быть определены несколькими методиками (подразумевающими одно или множество испытаний)

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы».

² Совершенствование системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Сакарян ЕИ, Климов ВИ, Волкова РА; исполн.: Яшкир ВА, Фадейкина ОВ и др. М.; 2016. 276 с. № ГР 115111740007. Деп. в ЦИТИС 26.01.2017, № ИКРБС АААА-Б17-217012670024-0.

разными экспертами, фиксирующими результат у разных проверяющих. В свою очередь, каждая экспертиза связывает в группу несколько документов, при этом на составление каждого из них может быть назначено несколько ответственных лиц.

Одновременное и совместное использование базы данных СО (наполнение, редактирование) множеством пользователей, а также визуализация информации выполняются через систему управления базами данных (далее СУБД), предназначенную выполнять комплекс важнейших контрольно-координирующих и коммуникационных функций: централизованный ввод и корректировку информации; синхронизацию взаимодействия с прочими виртуальными объектами единой корпоративной информационной среды ФГБУ «НЦЭСМП». Разработчики УИ решили использовать стандартные подходы, применив инструменты и возможности платформы Microsoft SQL Server®, уже широко эксплуатируемой ФГБУ «НЦЭСМП» во многих областях экспертной и научной деятельности. Указанный выбор должен способствовать гармонизации продукта со всеми компонентами единой информационной среды учреждения путем построения связей между записями о лекарственном средстве, использовавшихся для его экспертизы СО, глобальным архивом служебных документов учреждения и т. д.

Клиентская часть системы должна располагаться в среде интранет-портала учреждения, быть интегрированной в единое информационное пространство ФГБУ «НЦЭСМП» и функционировать, основываясь на работе веб-обозревателя, почтового клиента и программ для просмотра электронных документов [3]. Таким образом, доступны определенные преимущества: серверная часть ИС «База СО» имеет дополнительную защиту, минимально взаимодействуя с внешней средой; допускается параллельное использование нескольких специализированных интерфейсов пользователя; понижается уровень требований к автоматическому рабочему месту и его программному обеспечению. Необходимо отметить, что многие особенности интерфейса ИС «База СО» определяются характеристиками описываемых объектов и наличием многоуровневых последовательных связей между ними.

ИС «База СО» удовлетворяет типовым требованиям, среди которых возможность сохранять общую работоспособность при нештатных ситуациях, вызванных неверными действиями пользователей или недопустимыми значениями входных данных. Предупреждение ошибок в действиях пользователя обеспечивается за счет наличия легкодоступного подробного руководства и использования в интерфейсе всплывающих подсказок, выпадающих списков возможных значений, автопоиска, автозаполнения и т. д.

Выполнен ряд требований, относившихся к эргономике и технической эстетике базы данных СО:

обеспечение легкой навигации по разделам системы, интуитивно понятный интерфейс, развитая система сортировки и поиска, контроль за состоянием данных с фиксацией изменений в журнале событий.

Действуя в соответствии со стандартными операционными процедурами, пользователь получил возможность последовательно продвигаться от обобщенных плоских таблиц общего вида к частным подчиненным формам просмотра и редактирования. Помимо максимальной унификации данных ИС «База СО» упростила процесс подготовки и согласования внутренней служебной документации, используемой при разработке, аттестации и продлении срока годности стандартных образцов. В перечень документов и операций, выполняемых при работе со стандартными образцами, вошли:

- техническое задание на разработку нового СО;
- программа аттестации СО;
- листы регистрации результатов испытаний;
- отчет о разработке СО;
- отчет об аттестации/продлении срока годности СО;
- сопроводительные (нормативные) документы на СО (паспорт, макеты этикеток первичной и вторичной упаковки, инструкция по применению стандартного образца);
- процедура аттестации, продления срока годности и др. [2].

В ИС «База СО» реализована функция контроля доступа, позволяющая однозначно связать информацию о перечне работ над СО (разработке, подготовке документации, выполняемых испытаниях) со сведениями о проводящих эти этапы сотрудниках. Функция исполнена посредством синхронной организации внутренних и внешних связей с системой контроля и учета персонала ФГБУ «НЦЭСМП» и участвует в построении карты перемещения СО по ответственным лабораториям.

Задачи ИС «База СО» требуют от программного продукта условий, обеспечивающих защиту полученной в результате проведенных испытаний информации от несанкционированного доступа и редактирования загруженных в базу данных характеристик. С этой целью реализованы правила, которые предоставляют и ограничивают права на доступ пользователя к информации и возможностям по ее изменению. Предусмотрено несколько ступеней контроля пользовательского доступа и отдельная учетная запись для администратора, отвечающего за структуру справочников, аналитических запросов, алгоритмов мониторинга и доступа.

Следуя общему принципу использования, рядовому пользователю, не имеющему специализированных прав, система предоставляет возможность ознакомиться с общедоступной информацией о СО (оглавлением реестра записей), при этом отключена возможность любого воздействия на любые

записи, скрыта часть элементов таблицы просмотра результатов поиска, заблокированы некоторые ссылки на главной форме. Авторизовавшемуся сотруднику ИЦЭК МИБП открывается основной навигационно-поисковый интерфейс, при помощи которого возможно выполнить последовательное перемещение по каталогу или задать необходимые поисковые параметры для формирования выборки записей о СО. Добавлять сведения о новом СО или вносить изменения в ассоциированные с ним документы и данные допускается пользователям со статусом не ниже руководителя ведущей лаборатории. На этом же уровне происходит подтверждение результатов испытаний ответственными исполнителями и согласование формируемых документов.

Внесение в ИС «База СО» результатов анализа образцов, аттестуемых в качестве СО, поручено эксперту, являющемуся ответственным лицом, проводившим испытания. Начальник исследовательской лаборатории может выводить на экран служебную информацию, полученную только в подведомственном ему подразделении.

Начальник ИЦЭК МИБП получает сводную информацию о любом этапе разработки, аттестации, продления срока годности СО, составления заключения по результатам экспертизы материалов для разработки СО. Он может не только ознакомиться, но и скорректировать созданные документы (паспорта, макеты этикеток, инструкции по применению СО и др.). В случае принятия положительного решения ставится соответствующая отметка, а на имя генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» или уполномоченного им лица направляется служебная записка с рекомендацией утвердить данные сопроводительные документы. В случае отрицательного решения в карточку СО ставится негативная отметка, а документ возвращается на доработку.

На основании представленных документов и результатов экспертизы генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» или уполномоченное им лицо принимает решение о возможности или невозможности утверждения паспорта, инструкции по применению, макета этикетки первичной и вторичной упаковки СО. Положительное решение является основанием для внесения сведений о СО в перечень отраслевых стандартных образцов в ИЦЭК МИБП.

План использования ИС «База СО» предполагает постепенное повышение уровня автоматизации действий с документами и данными, подключение новых стандартизованных справочников, готовых шаблонов. В перспективу работы с ИС «База СО» заложена возможность ее модификации в случае изменений алгоритмов бизнес-процессов ФГБУ «НЦЭСМП», законодательства или технико-технологических аспектов использования СО.

База данных о стандартных образцах, предназначенных для оценки качества, эффективности и без-

опасности лекарственных средств, показала себя динамичной многомерной структурой, способной долговременно обеспечивать защищенное хранение информации на собственном серверном оборудовании ФГБУ «НЦЭСМП» и передавать/получать необходимые данные в локальные сети учреждения или в сеть Интернет.

В настоящий момент ИС «База СО» используется в работе ИЦЭК МИБП, проводится совершенствование системы и расширение ее функциональных возможностей. Внедрение ИС «База СО» значительно упорядочило процедуры оформления работ по разработке и аттестации СО.

Разработка информационных систем, способствующих автоматизации деятельности при исследовании и регистрации лекарственных средств, осуществляется в рамках концепции внедрения CALS/PLM-технологий [3]. Внедрение цифровых решений в лабораториях, выполняющих работы по аттестации СО, позволит повысить прослеживаемость выполняемых работ, сохранность полученных результатов и эффективность работы Испытательного центра в целом в рамках данного направления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения работы проанализированы процессы, связанные с аттестацией СО, сформулированы роли сотрудников в системе, определены все необходимые объекты, выявлены горизонтальные и вертикальные связи между ними и их функции. Сформирована концепция структуры информационно-аналитической базы стандартных образцов, которая позволила выполнить разработку программного продукта. Внедрение систем автоматизации является необходимым условием для обеспечения развития в России конкурентоспособной, устойчивой и структурно сбалансированной промышленности. Данный принцип находит свое отражение в программе развития фармацевтической и медицинской промышленности, разработанной и утвержденной Правительством Российской Федерации. Для дальнейшего развития системы аттестации СО целесообразно дальнейшее внедрение и совершенствование ИС «База СО».

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. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсисянц АА, Борисевич ИВ. Опыт Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича по разработке и аттестации стандартных образцов медицинских иммунобиологических препаратов. *Стандартные образцы*. 2011;(4):17–21. [Volkova RA, Fadeikina OV, Movsesyants AA, Borisevich IV. Experience of L. A. Tarasevich State Institute of Standardisation and Control of Medical Biological Products in the development and certification of reference standards of medicinal immunobiological products. *Standartnye obraztsy = Reference Materials*. 2011;(4):17–21 (In Russ.)]
2. Фадейкина ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Хими-*

ко-фармацевтический журнал. 2017;51(8):44–50. [Fadeikina OV, Volkova RA. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):716–21 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1680-6>

3. Кошечкин КА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА. *Управление информационным сопровождением жизненного цикла лекарственных средств. Концепции применения элементов CALS/PLM-технологий для информационной поддержки жизненного цикла лекарственных средств*. М.: Полиграф-Плюс; 2015. [Koshechkin KA, Olefir YuV, Merkulov VA. *Management of information support of the life cycle of medicines. Conceptual approaches to the use of elements of CALS/PLM technologies for information support of the life cycle of medicines*. Moscow: Poligraf-Plus; 2015 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Андреев Данила Павлович, начальник отдела системного анализа и сопровождения информационных систем Управления информатизации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Козлов Алексей Викторович, заместитель начальника отдела системного анализа и сопровождения информационных систем Управления информатизации ФГБУ «НЦЭСМП», **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0755-1625>

Статья поступила 14.11.2017

После доработки 20.11.2018

Принята к печати 20.02.2019

AUTHORS

Danila P. Andreev, Head of the Department for Systems Analysis and Information Systems Support of the Information Technology Division of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Aleksey V. Kozlovich, Deputy Head of the Department for Systems Analysis and Information Systems Support of the Information Technology Division of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0755-1625>

Article was received 14 November 2017

Revised 20 November 2018

Accepted for publication 20 February 2019

Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии

С. В. Моисеев*, Н. Е. Кузьмина, А. И. Лутцева

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

Резюме. Работа является продолжением исследования по внедрению метода ЯМР-спектроскопии в контроль качества фармацевтических субстанций природных пептидных гормонов и их синтетических аналогов. **Цель работы:** разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии без использования стандартных образцов для их дальнейшего использования в фармакопейном анализе. **Материалы и методы:** при разработке методики были использованы методы двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H - ^1H gCOSY, ^1H - ^{13}C gHSQC, ^1H - ^{13}C gHMBC). **Результаты:** в процессе исследования проведено отнесение сигналов ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров к конкретному структурному фрагменту молекулы, определен аминокислотный состав и установлена аминокислотная последовательность каждого олигопептида. **Выводы:** составлена таблица структурного соотношения сигналов спектров ЯМР, позволяющая использовать метод ЯМР для подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат без использования фармакопейных стандартных образцов. Подобраны оптимальные температурные условия для регистрации ^{13}C ЯМР-спектров (27 и 50 °C для трипторелина ацетата и гозерелина ацетата соответственно). Показана целесообразность использования в фармакопейном анализе методики подтверждения подлинности, основанной на методе ^{13}C ЯМР-спектроскопии. **Ключевые слова:** трипторелина ацетат; гозерелина ацетат; ЯМР-спектроскопия; подлинность; внутримолекулярное взаимодействие

Для цитирования: Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):54–63. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-54-63>
***Контактное лицо:** Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

Development of Identification Test Methods for Triptorelin Acetate and Goserelin Acetate Substances using NMR spectroscopy

S. V. Moiseev*, N. E. Kuz'mina, A. I. Luttseva

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

Abstract. The work is a continuation of the research on the use of NMR spectroscopy in the quality control of natural peptide hormone-based active substances and their synthetic analogues. **The aim** of the paper was to develop identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using NMR spectroscopy that does not require reference standards — with the aim of using the newly developed test methods in pharmacopoeial analysis. **Materials and methods:** the procedure was developed using two-dimensional NMR spectroscopy (^1H - ^1H gCOSY, ^1H - ^{13}C gHSQC, ^1H - ^{13}C gHMBC). **Results:** the study made it possible to assign ^1H and ^{13}C NMR signals to a specific molecular fragment, and to determine the amino acid composition of each oligopeptide. **Conclusions:** the authors drew up a table showing structural assignment of NMR signals, which makes it possible to use the NMR method for identification testing of triptorelin acetate and goserelin acetate substances without the use of pharmacopoeial reference standards. The study helped to determine the optimal temperature conditions for recording ^{13}C NMR spectra (27 °C and 50 °C for triptorelin acetate and goserelin acetate, respectively). It was demonstrated that ^{13}C NMR spectroscopy could be used for identification testing in pharmacopoeial analysis.

Key words: triptorelin acetate; goserelin acetate; NMR spectroscopy; identification; intramolecular interaction

For citation: Moiseev SV, Kuz'mina NE, Luttseva AI. Development of identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using NMR spectroscopy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):54–63. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-54-63>

***Corresponding author:** Sergey V. Moiseev; MoiseevSV@expmed.ru

Настоящая работа является продолжением систематического исследования по внедрению метода ЯМР-спектроскопии в контроль качества фармацевтических субстанций природных пептидных гормонов и их синтетических аналогов [1, 2]. При анализе отечественных пептидов этот метод в настоящее время используют только для идентификации стандартных образцов (например, даларгина, имунофана, пептида дельта-сна). При оценке качества фармацевтических субстанций как отечественного, так и зарубежного производства применяют преимущественно методы высокоэффективной жидкостной хроматографии [3]. Основным ограничением хроматографических методов является необходимость использования соответствующих фармакопейных стандартных образцов, которые в нашей стране, к сожалению, не производятся. Метод ЯМР-спектроскопии не требует использования стандартных образцов, поэтому его применение в фармакопейном анализе так актуально.

Типичными представителями лекарственных субстанций пептидной природы являются синтетические аналоги гонадолиберина — трипторелина ацетат (ТА) и гозерелина ацетат (ГА) (рис. 1). Они активно применяются при лечении злокачественных новообразований в области репродуктивной системы и гинекологических заболеваний, связанных с нарушением эндокринной регуляции [4–9].

Цель работы — разработать методики подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетата и гозерелина ацетата методом ЯМР-спектроскопии без использования стандартных образцов для их дальнейшего использования в фармакопейном анализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали образцы лекарственных субстанций трипторелина ацетата, предоставленные ЗАО «Ф-Синтез», и гозерелина ацетата производства ООО «Нати-

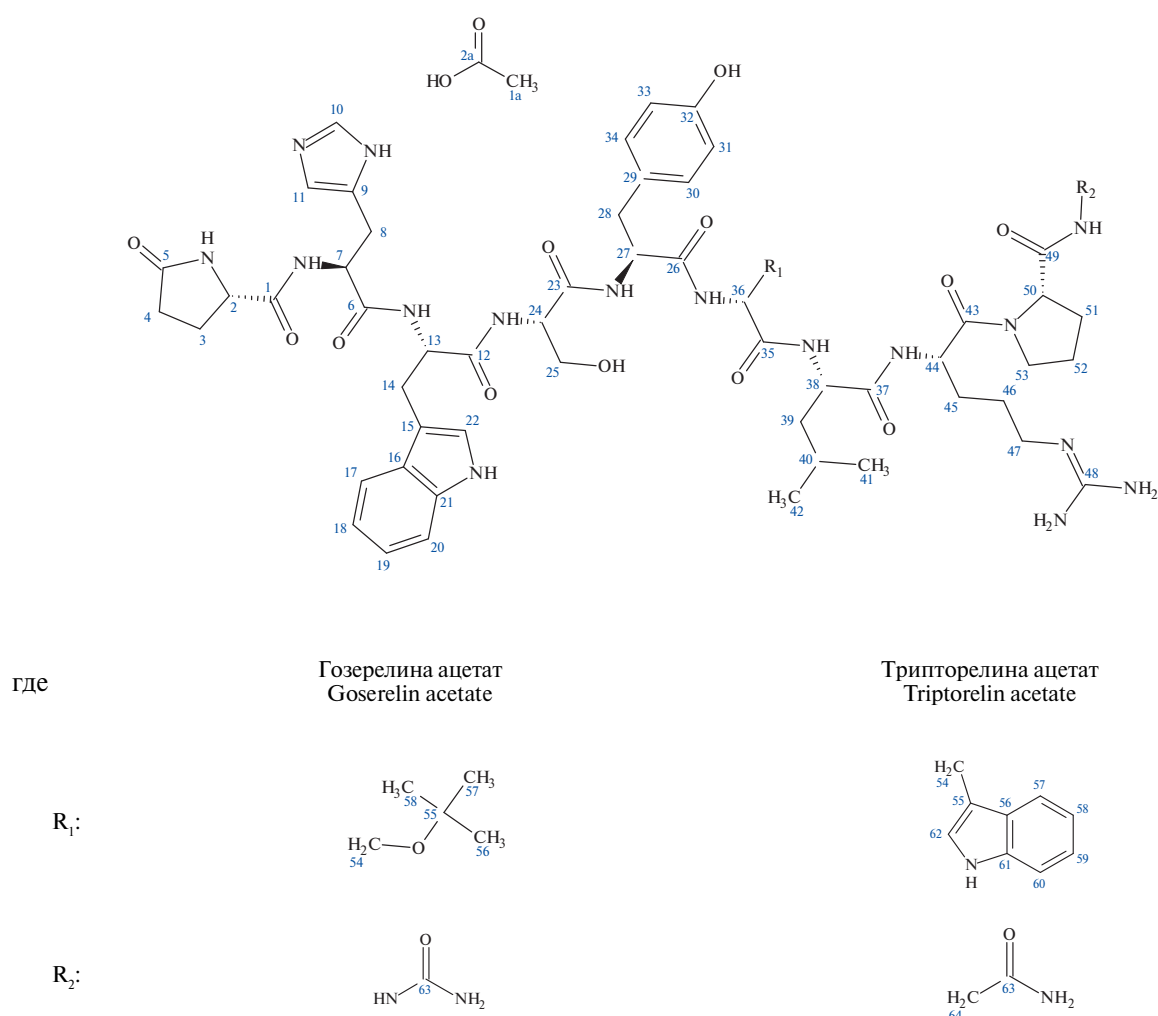


Рис. 1. Нумерация структурных фрагментов в молекулах гозерелина ацетата и трипторелина ацетата
Fig. 1. Structural fragments numbering in goserelin acetate and triptorelin acetate molecules

ва». 10 мг анализируемого образца (точная навеска необязательна) растворяли в 0,5 мл дейтерированной воды (D_2O) производства Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Для калибровки шкалы химических сдвигов (δ) в раствор добавляли 10 мкл аналитического стандарта 1,4-диоксана производства Fluka (полученные растворы имеют pH 6). Регистрацию спектров 1H , ^{13}C , градиентных 1H - 1H COSY (Correlation Spectroscopy) (gCOSY), 1H - ^{13}C HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) (gHSQC), 1H - ^{13}C HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy) (gHMBC) проводили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) с 5-мм мультядерным датчиком, оснащенным градиентной катушкой. Параметры 1D экспериментов: температура — 27 и 50 °С (^{13}C для гозерелина ацетата), ширина спектра — 12 (1H) и 200 (^{13}C) ppm, угол поворота намагниченности — 45°, время релаксации — 5 (1H) и 1 (^{13}C) с, количество накоплений сигнала свободной индукции — 8 (1H) и не менее 2000 (^{13}C), число точек аналого-цифрового преобразования — 64 К, экспоненциальное умножение — 0,3 (1H) и 3,0 (^{13}C) Гц, автоматическая коррекция базовой линии спектра, ручная настройка фазы, калибровка шкалы δ под диоксан (3,75 (1H) и 67,15 (^{13}C) ppm) [10]. 2D спектры были получены с использованием стандартных импульсных последовательностей в рамках программного обеспечения VnmrJ (версия 4.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методика идентификации олигопептидов методом ЯМР-спектроскопии без использования фармакопейных стандартных образцов основана на самостоятельной структурной интерпретации спектральных данных, осуществляемой по определенному алгоритму [1]. Соотнесение сигналов спектров 1H и ^{13}C с конкретными углеводородными фрагментами (метильными, метиленовыми, метиновыми группами) проводили на основе данных 1H - ^{13}C gHSQC. Анализируя спектры 1H - 1H gCOSY, определяли соседние водородсодержащие фрагменты, связанные ковалентной связью, и составляли из них последовательности в цикле или алифатической цепочке. Углеводородные фрагменты и амидные группы объединяли в конкретную аминокислоту, используя данные 1H - ^{13}C gHMBC. По наличию кросс-пиков между сигналами α -CH и C=O групп соседних аминокислот в спектрах 1H - ^{13}C gHMBC устанавливали аминокислотную последовательность.

Ранее на примере бусерелина ацетата (БА) мы показали, что использование D_2O в качестве растворителя обеспечивает лучшую селективность методики подтверждения подлинности олигопептида методом ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C [2]. Кроме того, было обнаружено, что при использовании в каче-

стве растворителя дейтерированного диметилсульфоксида наблюдается побочный эффект прототропной таутомерии замещенного имидазольного фрагмента гистидина, входящего в состав молекул БА, ТА и ГА. Из-за протонного обмена в 4-замещенном имидазоле, который замедляется под действием диметилсульфоксида, происходит усиление неэквивалентности электронного окружения углеродных ядер в позициях 4 и 5 имидазольного цикла и, как следствие, уширение соответствующих сигналов до критического соотношения сигнал/шум (их видимое отсутствие) [1]. Необходимо отметить, что 1H ЯМР-спектр в D_2O не содержит сигналы гидроксильных и амидных протонов, что существенно упрощает его интерпретацию. Поэтому при получении спектральных данных для ТА и ГА в качестве растворителя была выбрана дейтерированная вода. Результат соотнесения сигналов 1H и ^{13}C ЯМР-спектров (рис. 2, 3) конкретному структурному фрагменту молекул ТА и ГА представлен в таблице 1 (нумерация атомов в таблице соответствует нумерации атомов на рисунке 1). Следует подчеркнуть, что химические сдвиги 1H и ^{13}C сигналов имидазольного цикла остатка гистидина соответствуют pH анализируемого раствора, равному 6. При ином pH раствора его доводят до требуемого значения дейтерированной уксусной кислотой или буферным раствором фосфата натрия в дейтерированной воде.

Из рисунка 2 и данных таблицы 1 хорошо видно, что в 1H спектрах, как и в случае с БА [1, 2], наблюдается частичное или полное перекрытие ряда сигналов некоторых аминокислот, входящих в состав молекул ГА и ТА. Напротив, в спектрах ^{13}C (рис. 3) сигналы практически не перекрываются и характеризуются большей разрешенностью и информативностью, поэтому их целесообразно использовать для идентификации аминокислотного состава и определения аминокислотной последовательности при подтверждении подлинности олигопептидов в ходе фармакопейного анализа.

Следует отметить, что в ^{13}C спектре гозерелина ацетата, полученном при 27 °С, наблюдается значительное уширение сигнала карбонильной группы 2-(аминокарбонил)гидразида в положении C(63) с интенсивностью, сравнимой с уровнем шума (рис. 4а). Данное явление, вероятнее всего, связано с наличием внутримолекулярного взаимодействия карбонильного атома углерода с окружающими его азотсодержащими заместителями, которое и замедляет скорость прототропной таутомерии и, как следствие, приводит к уширению соответствующего сигнала. С повышением температуры до 50 °С внутримолекулярное взаимодействие ослабевает и увеличивается скорость протонного обмена, что приводит к появлению четкого сигнала карбонильного атома углерода (рис. 4б). Поэтому наиболее опти-

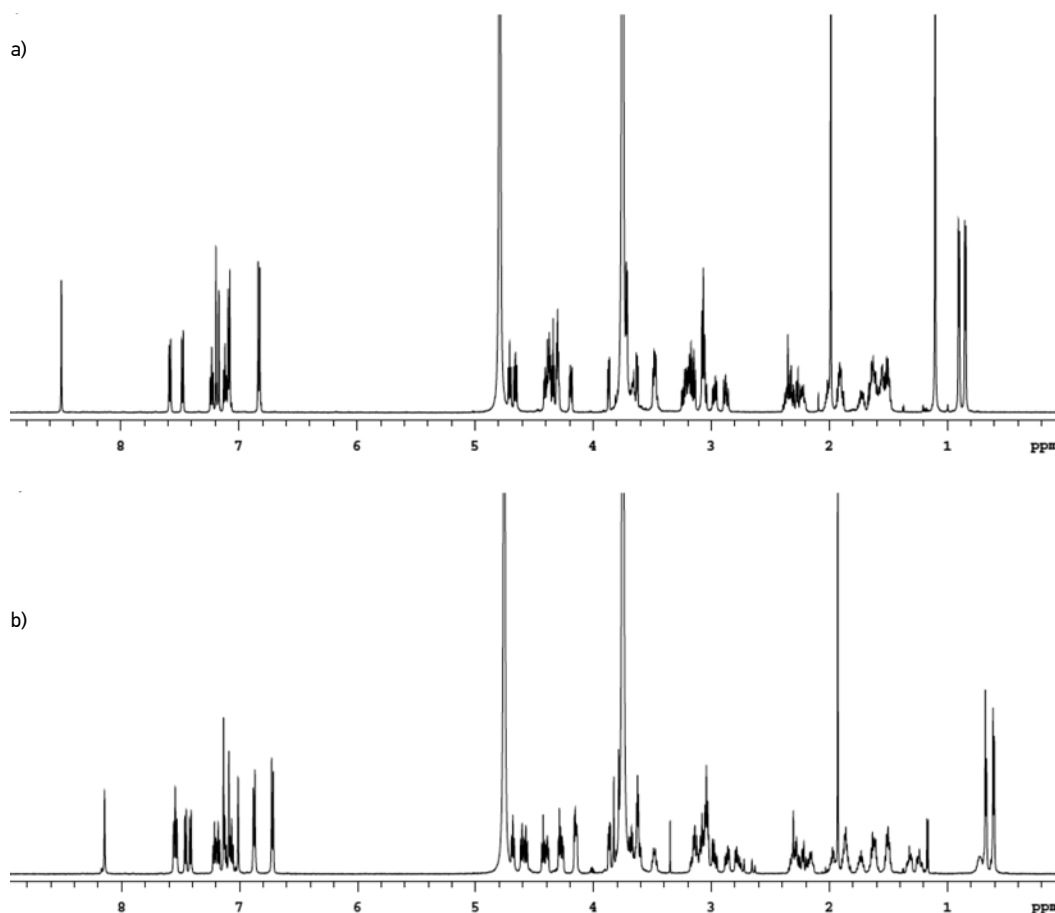


Рис. 2. Спектры ^1H ЯМР растворов гозерелина ацетата (а) и трипторелина ацетата (б)
Fig. 2. Spectra ^1H NMR of goserelin acetate (a) and triptorelin acetate (b) solutions

мальной температурой при идентификации трипторелина ацетата методом ^{13}C ЯМР-спектроскопии является 50°C .

Расхождение значений δ сигналов метильной группы ацетат-аниона в спектрах ЯМР трипторелина ацетата и гозерелина ацетата на $0,5$ (^1H) и $\sim 1,0$ (^{13}C) ppm подтверждает выдвинутое нами утверждение о некорректности использования ацетат-аниона в качестве эталона для калибровки шкалы химических сдвигов [1], как это рекомендует Европейская фармакопея¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методики идентификации фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат без использования фармакопейных стандартных образцов методом ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C в растворе D_2O . Определен аминокислотный состав и установлена аминокислотная последовательность этих олигопептидов. Составлена таблица структурного соотнесения сиг-

налов спектров ЯМР конкретному структурному фрагменту молекул, которая позволяет подтверждать подлинность трипторелина ацетата и гозерелина ацетата без использования фармакопейных стандартных образцов. Установлено, что наиболее разрешенный спектр, где сигналы структурных фрагментов аминокислот олигопептида практически не перекрываются, получается на ядрах ^{13}C для трипторелина ацетата при 27°C , а для гозерелина ацетата при 50°C . Предложено рекомендовать разработанные методики на основе метода ^{13}C ЯМР-спектроскопии для использования в фармакопейном анализе.

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).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

¹ General monograph 2.2.64 Peptide identification by nuclear magnetic resonance. In: European Pharmacopoeia, 9th ed. V. 1. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines & Health Care; 2016. P. 112.

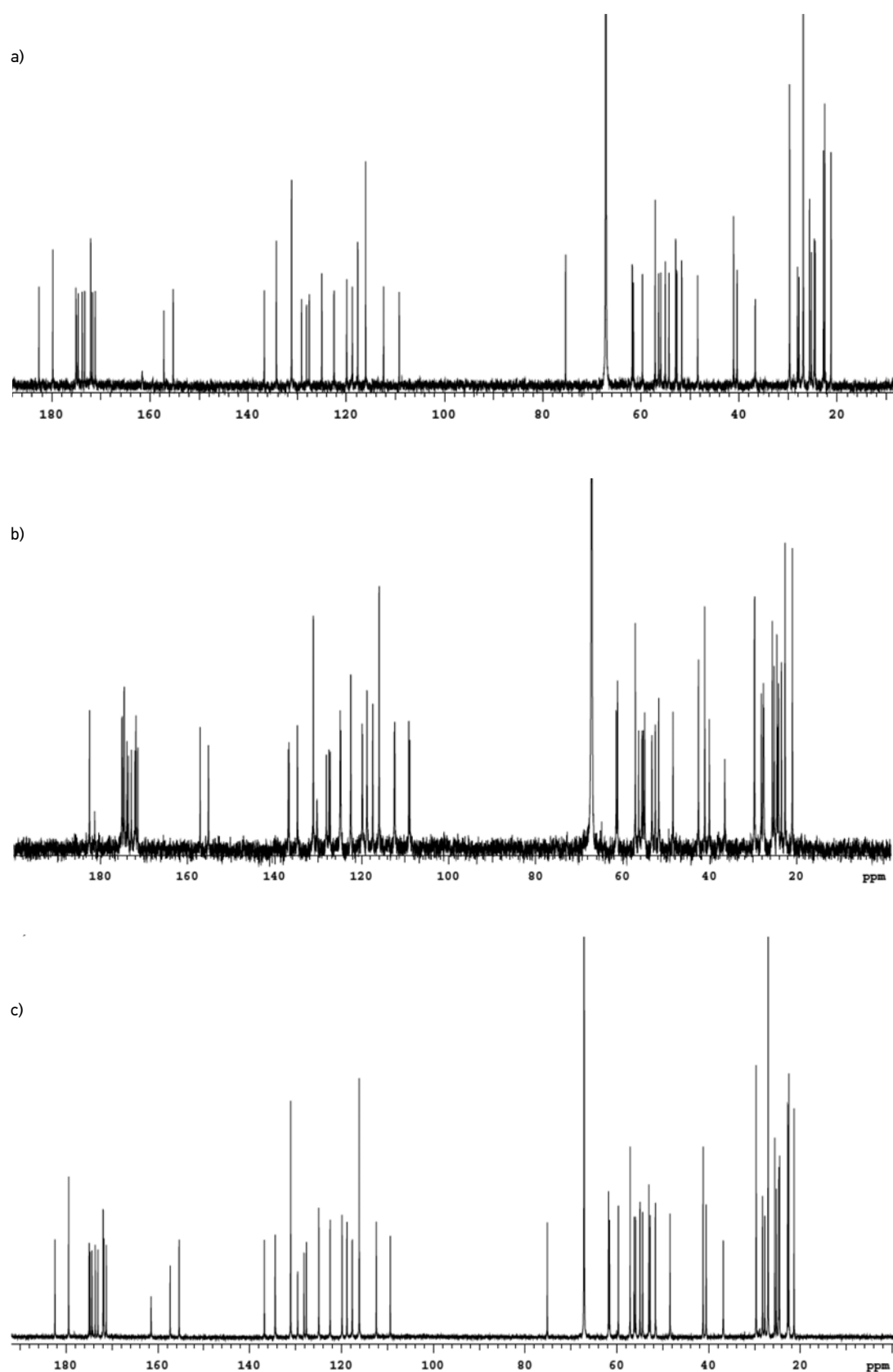


Рис. 3. Спектры ^{13}C ЯМР растворов гозерелина ацетата (a) и трипторелина ацетата (b) при 27 °C, гозерелина ацетата (c) при 50 °C

Fig. 3. Spectra ^{13}C NMR of goserelin acetate (a) and triptorelin acetate (b) solutions at 27 °C, of goserelin acetate (c) solution at 50 °C

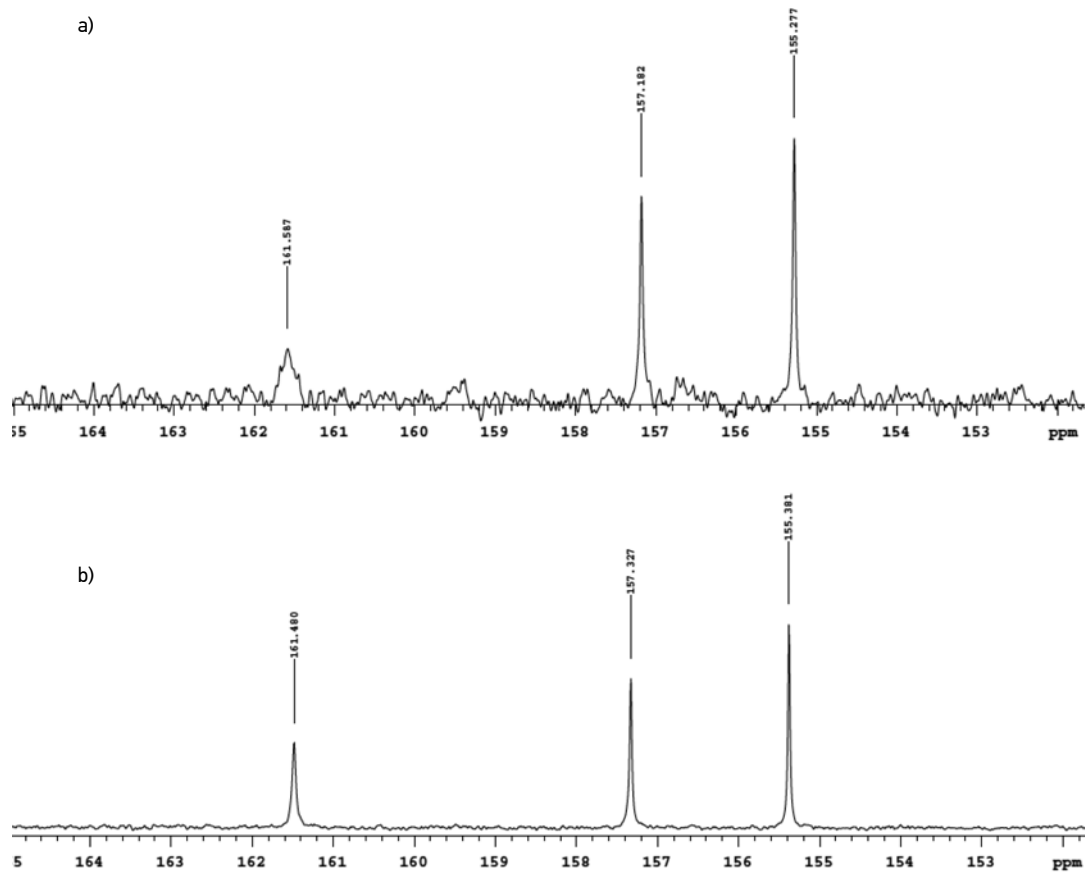


Рис. 4. Фрагменты спектров ¹³C ЯМР растворов гозерелина ацетата при 27 °C (a) и 50 °C (b)
Fig. 4. Fragments of the spectrums ¹³C NMR of goserelin acetate solutions at 27 °C (a) and 50 °C (b)

Таблица 1. Спектральные характеристики гозерелина ацетата и трипторелина ацетата
Table 1. Goserelin acetate and triptorelin acetate spectral characteristics

№ атома Atom number	Гозерелина ацетат Goserelin acetate			Трипторелина ацетат Triptorelin acetate	
	Химический сдвиг Chemical shift			Химический сдвиг Chemical shift	
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C
27 °C		50 °C			
5-оксо-L-Пролин 5-oxo-L-Proline					
1	—	175,09	174,99	—	173,66
2	4,19 dd (J = 7,9; 4,9)	57,11	57,11	4,15 m	57,11
3	1,65 m; 2,35 m	25,66	25,61	1,62 m; 2,31 m	25,63
4	2,27 m; 2,31 m	29,72	29,67	2,29 m; 2,23 m	29,68
5	—	182,63	182,43	—	182,58
L-Гистидин L-Histidine					
6	—	171,72	171,78	—	172,14
7	4,66 dd (J = 8,2; 6,7)	52,93	53,05	4,61 dd (J = 8,3; 7,0)	53,30
8	3,06 dd (J = 15,3; 8,2) 3,15 dd (J = 15,3; 6,7)	26,91	27,08	2,97 dd (J = 15,3; 8,3) 3,03 dd (J = 15,3; 7,0)	27,58
9	—	129,14	129,55	—	130,29
10	8,50 d (J = 1,3)	134,27	134,45	8,15 s	134,81
11	7,17 br.s	117,69	117,66	7,01 s	117,46
L-Триптофан L-Tryptophan					

Продолжение таблицы 1

Table 1 continued

№ атома Atom number	Гозерелина ацетат Goserelin acetate			Трипторелина ацетат Triptorelin acetate	
	Химический сдвиг Chemical shift			Химический сдвиг Chemical shift	
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C
		27 °C	50 °C		
12	—	173,81	173,65	—	174,01
13	4,71 dd (J = 7,8; 6,8)	55,04	54,98	4,68 dd (J = 7,2; 6,6)	54,95
14	3,17 dd (J = 14,8; 7,8) 3,23 dd (J = 14,8; 6,8)	27,81	27,79	3,13 dd (J = 14,9; 7,2) 3,16 dd (J = 14,9; 6,6)	27,67
15	—	109,24	109,37	—	109,18
16	—	127,56	127,64	—	127,53
17	7,58 br. d (J = 8,0)	118,79	118,82	7,55 d (J = 8,1)	118,80
18	7,12 br. dd (J = 8,0; 7,0)	119,94	119,88	7,13 dd (J = 8,1; 7,0)	119,83
19	7,23 br. dd (J = 8,2; 7,0)	122,52	122,48	7,21 dd (J = 8,1; 7,0)	122,53
20	7,48 br. d (J = 8,2)	112,42	112,41	7,46 d (J = 8,1)	112,51
21	—	136,72	136,80	—	136,88
22	7,19 s	125,01	124,95	7,14 s	124,97
L-Серин L-Serine					
23	—	171,17	17,24	—	171,52
24	4,34 t (J = 5,4)	55,97	55,93	4,29 dd (5,5; 4,7)	56,34
25	3,72 d (J = 5,4)	61,77	61,83	3,61 dd (J = 11,8; 4,7) 3,68 dd (J = 11,8; 5,5)	61,51
L-Тирозин L-Tyrosine					
26	—	173,31	173,07	—	172,97
27	4,37 dd (J = 8,9; 6,9)	56,42	56,25	4,43 dd (J = 7,3; 6,9)	55,62
28	2,97 dd (J = 13,6; 6,9)	36,72	36,82	2,78 dd (J = 14,0; 7,3) 2,86 dd (J = 14,0; 6,9)	36,54
29	—	128,11	128,18	—	128,14
30,34	7,09 d (J = 8,6)	131,16	131,08	6,88 d (J = 8,5)	131,14
31,33	6,83 d (J = 8,6)	116,08	116,14	6,72 d (J = 8,5)	116,01
32	—	155,28	155,38	—	155,25
R ₁	D-Серин-O-tert-Bu D-Serine-O-tert-Bu			D-Триптофан D-Tryptophan	
35	—	172,08	171,95	—	173,66
36	4,30 m	54,29	54,40	4,57 dd (J = 8,3; 7,1)	55,30
54	3,19 m; 3,48 m	61,54	61,62	3,08 m; 3,10 m	27,73
55	—	75,35	75,17	—	108,97
56	1,10 s	26,95	27,04	—	127,25
57	1,10 s	26,95	27,04	7,54 d (J = 8,1)	118,80
58	1,10 s	26,95	27,04	7,05 dd (J = 8,1; 7,0)	119,91
59	—	—	—	7,18 dd (J = 8,1; 7,0)	122,53
60	—	—	—	7,42 d (J = 8,1)	112,40
61	—	—	—	—	136,71
62	—	—	—	7,09 s	124,83
L-Лейцин L-Leucine					
37	—	174,62	174,35	—	174,65
38	4,38 m	52,68	52,76	4,15 m	52,52
39	1,55 m; 1,63 m	40,42	40,55	1,24 m; 1,32 m	40,10
40	1,56 m	24,69	24,73	0,73 m	24,18
41	0,85 d (J = 6,3)	21,27	21,40	0,61 d (J = 6,3)	21,00
42	0,90 d (J = 6,3)	22,82	22,82	0,67 d (J = 6,3)	22,69
L-Аргинин L-Arginine					
43	—	172,07	171,93	—	171,93
44	4,41 dd (J = 7,6; 6,2)	51,70	51,61	4,39 dd (J = 7,9; 5,9)	51,73

Продолжение таблицы 1
Table 1 continued

№ атома Atom number	Гозерелина ацетат Goserelin acetate			Трипторелина ацетат Triptorelin acetate	
	Химический сдвиг Chemical shift			Химический сдвиг Chemical shift	
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C
		27 °C	50 °C		
45	1,62 m; 1,72 m	28,11	28,29	1,64 m; 1,74 m	28,14
46	1,51 m	24,53	24,57	1,51 m	24,56
47	3,07 m	41,13	41,22	3,05 m	41,15
48	—	157,18	157,33	—	157,15
L-Пролин L-Proline					
49	—	174,96	174,76	—	175,15
50	4,30 m	59,69	59,69	4,27 dd (J = 8,0; 5,9)	61,20
51	1,91 m; 2,24 m	29,72	29,67	1,86 m; 2,16 m	29,74
52	1,92 m; 2,01 m	25,30	25,25	1,87 m; 1,97 m	25,19
53	3,48 m; 3,66 m	48,45	48,42	3,48 m; 3,63 m	48,45
R ₂	2-(Аминокарбонил)гидразид 2-(Aminocarbonyl) hydrazide			Глицинамид Glycinamide	
63	—	161,59 (br. s)	161,48	—	174,65
64	—	—	—	3,77 d (J = 17,3) 3,85 d (J = 17,3)	42,59
Уксусная кислота Acetic acid					
1a	1,98 s	22,56	22,57	1,93 s	23,53
2a	—	179,81	179,44	—	181,42

The present work is a continuation of a systematic study on the introduction of NMR spectroscopy in the quality control of natural peptide hormone-based active substances and their synthetic analogues [1, 2]. In the case of domestically-produced peptides this method is currently used only for identification testing of reference standards (e.g., dalargin, imunofan, delta sleep-inducing peptide). Quality evaluation of both domestic and foreign-made active ingredients is mainly performed with the help of high-performance liquid chromatography [3]. The main limitation of chromatographic methods is the need for appropriate pharmacopoeial reference standards which, unfortunately, are not produced in Russia. The NMR spectroscopy method does not require the use of reference standards, which accounts for its relevance for the pharmacopoeial analysis.

Typical examples of peptide active ingredients are synthetic analogues of gonadoliberein — triptorelin acetate (TA) and goserelin acetate (GA) (Fig. 1). They are widely used in the treatment of malignant tumours of the reproductive system and gynecological diseases associated with endocrine regulation disorders [4–9].

The aim of the paper was to develop identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using NMR spectroscopy that does not require reference standards — with the aim of using the newly developed test methods in pharmacopoeial analysis.

MATERIALS AND METHODS

The test samples were provided by F-Sintez LLC (triptorelin acetate) and Nativa LLC (goserelin acetate). The test sample (10 mg, accurate weight is not required) was dissolved in 0.5 mL deuterated water (D₂O) produced by Cambridge Isotope Laboratories, Inc. To calibrate the chemical shift scale (δ) 10 μl of 1,4-dioxane analytical standard by Fluka were added to the solution (the resulting solutions had pH 6). The registration of the following spectra: ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY (Correlation Spectroscopy) (gCOSY), ¹H-¹³C HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) (gHSQC), ¹H-¹³C HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy) (gHMBC) — was performed using an Agilent DD2 NMR System 600 (USA) with a 5 mm multinuclear probe fitted with a gradient coil. 1D experiment parameters: temperature — 27 and 50 °C (¹³C for goserelin acetate), spectral width — 12 (¹H) and 200 (¹³C) ppm, flip angle — 45°, relaxation time — 5 (¹H) and 1 (¹³C) s, the number of accumulations of free induction decay — 8 (¹H) and minimum 2000 (¹³C), the number of analogue-to-digital conversion points — 64 K, exponential multiplication — 0.3 (¹H) and 3.0 (¹³C) Hz, automatic baseline correction, manual phase correction, calibration of the δ scale for dioxane (3.75 (¹H) and 67.15 (¹³C) ppm) [10]. 2D spectra were obtained using reference pulse sequences with the help of the VnmrJ software (version 4.2).

RESULTS AND DISCUSSION

The identification of oligopeptides by NMR spectroscopy without using pharmacopoeial reference standards is based on independent structural interpretation of the spectral data, carried out according to a certain algorithm [1]. The assignment of signals in ^1H and ^{13}C spectra to specific hydrocarbon fragments (methyl, methylene, methyne groups) was performed on the basis of ^1H - ^{13}C gHSQC data. The analysis of ^1H - ^1H gCOSY spectra helped to determine adjacent hydrogen-containing fragments joined by a covalent bond, and use them to build sequences in a cycle or an aliphatic chain. Hydrocarbon fragments and amide groups were combined into a specific amino acid using the data from ^1H - ^{13}C gHMBC. The amino acid sequence was established by the presence of cross-peaks between α -CH signals and C=O groups of adjacent amino acids in ^1H - ^{13}C gHMBC spectra.

We showed earlier, using the example of buserelin acetate (BA), that using D_2O as a solvent ensures better selectivity of oligopeptide identification testing by ^1H and ^{13}C NMR [2]. In addition, it was determined that when deuterated dimethyl sulfoxide was used as a solvent, there was a side effect of prototropic tautomerism of the substituted imidazole fragment of histidine, which is part of the BA, TA and GA molecules. Due to proton exchange in 4-substituted imidazole, which is slowed down by dimethyl sulfoxide, there is an increase in the non-equivalence of the electronic environment of carbon nuclei in positions 4 and 5 of the imidazole cycle and, as a result, the broadening of the corresponding signals to a critical signal-to-noise ratio (their apparent absence) [1]. It should be noted that the ^1H NMR spectrum in D_2O does not contain signals of hydroxyl and amide protons, which greatly facilitates its interpretation. Therefore, deuterated water was chosen as a solvent when obtaining spectral data for TA and GA. The result of assigning ^1H and ^{13}C signals of the NMR spectra (Fig. 2, 3) to a specific structural fragment of the TA and GA molecules is presented in Table 1 (the numbering of atoms in the table corresponds to the numbering of atoms in Fig. 1). It should be emphasized that chemical shifts of ^1H and ^{13}C signals of the imidazole cycle of histidine residue correspond to the test solution pH equal to 6. If pH of the test solution is different, it is adjusted to the required value with deuterated acetic acid or with a buffer solution of sodium phosphate in deuterated water.

Figure 2 and Table 1 clearly show that ^1H spectra, as in the case of BA [1, 2], demonstrate a partial or complete overlap of a number of signals from some amino acids which form part of the GA and TA molecules. On the contrary, signals in the ^{13}C spectra (Fig. 3) hardly overlap and have better resolution and informative value, therefore they could be used to identify the amino acid composition and determine the amino acid sequence during pharmacopoeial identification testing of oligopeptides.

It should be noted that the ^{13}C spectrum of goserelin acetate obtained at 27 °C demonstrates a significant broadening of the signal of 2- (aminocarbonyl)hydrazide carbonyl group at position C(63) with an intensity comparable to the noise level (Fig. 4a). This phenomenon is most likely due to the presence of intramolecular interaction between the carbonyl carbon atom and the adjacent nitrogen-containing substituents, which slows down the rate of prototropic tautomerism and, as a result, leads to the broadening of the corresponding signal. When the temperature is increased to 50 °C the intramolecular interaction gets weaker and the proton exchange rate grows, which results in a clear signal of the carbonyl carbon atom (Fig. 4b). Therefore, 50 °C is the most optimal temperature for identification of triptorelin acetate by ^{13}C NMR spectroscopy.

The difference of 0.5 (^1H) and ~ 1.0 (^{13}C) ppm between δ values of the signals from the methyl group of acetate anion in the NMR spectra of triptorelin acetate and goserelin acetate supports our assertion that acetate anion should not be used as a reference standard for calibration of the chemical shift scale [1], as is prescribed by the European Pharmacopoeia².

CONCLUSION

The authors developed identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using ^1H and ^{13}C NMR in D_2O solution without the use of pharmacopoeial reference standards. They determined the amino acid composition and the amino acid sequence of these oligopeptides. The authors drew up a table showing assignment of NMR spectra signals to a particular structural fragment of the molecules, which makes it possible to perform identification testing of triptorelin acetate and goserelin acetate substances without the use of pharmacopoeial reference standards. It was demonstrated that the better resolved spectrum with almost no overlap between the signals of oligopeptide amino acid structural fragments is obtained by ^{13}C NMR for triptorelin acetate at 27 °C, and for goserelin acetate at 50 °C. The developed ^{13}C NMR spectroscopy test methods may be recommended for use in pharmacopoeial analysis.

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. AAAA-A18-118021590049-0).

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии без использования фармакопейного стандартного образца. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(9–10):40–6. [Kuz'mina NE,

² General monograph 2.2.64 Peptide identification by nuclear magnetic resonance. In: European Pharmacopoeia, 9th ed. V. 1. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines & Health Care; 2016. P. 112.

- Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Development of a procedure for the identification of pharmaceutical substance buserelin acetate by NMR spectroscopy without using pharmacopoeia reference standard. *Antibiotics and chemotherapy = Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017;62(9–10):40–6 (In Russ.)]
- Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Дерябин АС, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(2):48–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-2-48-53> [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Deryabin AS, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of an NMR-spectroscopic method for authenticity confirmation of buserelin acetate pharmaceutical substance. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(2):159–65]. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1783-8>
 - Ковалева СВ, Исаева ИВ, Лутцева АИ, Аладышева ЖИ, Пикhtar' АВ. Проблемы стандартизации гормональных препаратов пептидно-белковой природы. *Российский химический журнал*. 2005;49(1):135–45. [Kovaleva SV, Isaeva IV, Luttseva AI, Aladysheva Zhl, Pikh'tar' AV. Problems for standardization of hormonal preparations of protein-peptide nature. *Rossiyskiy khimicheskij zhurnal = Russian Chemical Journal*. 2005;49(1):135–45 (in Russ.)]
 - Матвеев БП. Роль трипторелина (диферелин) в лечении рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2008;(4):53–6. [Matveev BP. The role of triptorelin (diphereline) in the treatment of prostate cancer. *Oncourology = Onkourologiya*. 2008;(4):53–6 (in Russ.)]
 - Frampton JE. Triptorelin: a review of its use as an adjuvant anticancer therapy in early breast cancer. *Drugs*. 2017;77(18):2037–48. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0849-3>
 - Venturelli M, Guaitoli G, Omarini C, Moscetti L. Spotlight on triptorelin in the treatment of premenopausal women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2018;(10):39–49. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S137508>
 - Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, Kunathikom S, Suksompong S, Udomsubpayakul U, Rojanasakul A. Long-acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;54(3):237–43. PMID: 8889631
 - Высоцкая НВ, Максимов КВ. Адъювантная эндокринотерапия рака молочной железы у группы больных пременопаузного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;(1–2):45–7. [Vysotskaya IV, Maksimov KV. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer in a group of premenopausal patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2007;(1–2):45–7 (In Russ.)]
 - Wu S, Li Q, Zhu Y, Sun J, Li F, Lin H, Guan X, He Z. Role of goserelin in combination with endocrine therapy for the treatment of advanced breast cancer in premenopausal women positive for hormone receptor: a retrospective matched case-control study. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013;28(10):697–702. <https://doi.org/10.1089/cbr.2012.1436>
 - Gottlieb HE, Kotlyar V, Nudelman A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J Org Chem*. 1997;62(21):7512–5. <https://doi.org/10.1021/jo971176v>

ОБ АВТОРАХ

Моисеев Сергей Владимирович, канд. хим. наук, доцент, ведущий эксперт сектора спектральных методов анализа лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-1310-4477>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук, начальник сектора спектральных методов анализа лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Лутцева Анна Ивановна, канд. фарм. наук, начальник Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0001-8752-5245>

Статья поступила 05.10.2018

После доработки 23.01.2019

Принята к печати 20.02.2019

AUTHORS

Sergey V. Moiseev, Cand. Sci. (Chem.), Leading Expert of the Spectral Methods Sector of the Laboratory of Biotechnological Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-1310-4477>

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Spectral Methods Sector of the Laboratory of Biotechnological Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Anna I. Luttseva, Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0001-8752-5245>

Article was received 5 October 2018

Revised 23 January 2019

Accepted for publication 20 February 2019



Лилия Владимировна Корсун (к 50-летию со дня рождения)

Lilia Vladimirovna Korsun (on the 50th Anniversary)

27 января 2019 года исполнилось 50 лет со дня рождения Лилии Владимировны Корсун, начальника отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Л.В. Корсун в 1993 году окончила Украинскую фармацевтическую академию по специальности «Фармация». В 1997 году прошла обучение в интернатуре на базе Института повышения квалификации специалистов фармации Украинской фармацевтической академии по специальности «Провизор общего профиля». После окончания академии Лилия Владимировна работала в аптечных организациях, в организациях оптовой торговли лекарственными средствами системы здравоохранения Украины в различных должностях: провизора-технолога, заведующей аптекой, уполномоченного по качеству лекарственных средств, директора компании.

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Л.В. Корсун работает с 2007 года. За время работы в данной организации Лилия Владимировна занимала должности провизора сектора по региональному сотрудничеству отдела регионального и международного сотрудничества в сфере экспертизы и контроля качества средств медицинского применения; начальника сектора по взаимодействию со странами СНГ и ближнего зарубежья; начальника сектора по взаимодействию с зарубежными фармакопеями Центра фармакопеи и международного сотрудничества; заместителя начальника отдела научно-методического обеспечения экспертизы лекарственных средств и медицинских иммунобиологических препаратов Центра планирования и координации научно-исследовательских работ. С февраля 2016 года по настоящее время Лилия Владимировна — начальник отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации научно-исследовательских работ.

В 2010 году Л.В. Корсун успешно защитила диссертацию по теме «Фармакоэпидемиологическое и фармакоэкономическое исследование особенностей антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология».

Л.В. Корсун лично и в соавторстве опубликовано 25 научных работ, а также ряд учебных и учебно-методических пособий для провизоров, обучающихся по специальности «Фармацевтическая технология».

С 2010 по 2014 год Л.В. Корсун — ученый секретарь, а с 2014 года — член секции № 2 Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. С 2011 по 2015 год Лилия Владимировна была редактором научно-практического журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения», а в настоящее время является ответственным секретарем редколлегии этого журнала.

Лилия Владимировна Корсун — представитель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в Ассоциации научных редакторов и издателей, а также в European Association of Science Editors (Европейской ассоциации научных редакторов). Л.В. Корсун регулярно принимает участие в семинарах и конференциях различного уровня, посвященных развитию редакционно-издательской деятельности. Под руководством Л.В. Корсун ведется активная работа по повышению уровня научных изданий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России — «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения», «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», «Безопасность и риск фармакотерапии» и их продвижению в международное пространство.

Редколлегия журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения» искренне поздравляет Лилию Владимировну с юбилеем! Желаем творческих успехов, осуществления всех замыслов и начинаний!



15-16

АПРЕЛЯ 2019

РегЛек–ЕАЭС

Научно -практическая конференция «ЭКСПЕРТИЗА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС» «РЕГЛЕК – ЕАЭС 2019»

В конференции примут участие ведущие эксперты и представители регуляторных органов стран ЕАЭС (Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан и др.), сотрудники зарубежных и российских фармацевтических компаний производителей и поставщиков лекарственных средств

Основные темы конференции

- *Практические основы приведения регистрационного досье в соответствие с правилами ЕАЭС*
- *Взаимодействие национального и единого регулирования на рынке обращения лекарственных средств в переходный период 2019–2021 гг.*
- *Требования к формированию электронное досье по Правилам ЕЭК*
- *Современные требования к оценке качества лекарственных средств*
- *Частные вопросы оценки отношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения препаратов в рамках современного законодательства*
- *Экспертиза иммунобиологических и биотехнологических лекарственных препаратов*
- *Аудиты GXP практик в фармацевтических компаниях*
- *GxP-инспектирование на рынке ЕАЭС: инспекции в рамках экспертной оценки регистрационных досье*
- *Требования к составлению, внесению изменений и экспертизе инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов: последние изменения нормативно-правовой базы*
- *Требования к сервис-провайдерам в системе менеджмента качества фармкомпаний*
- *Практические аспекты лабораторной экспертизы качества лекарственных средств*
- *Другие актуальные вопросы в сфере экспертизы и регистрации лекарственных средств ЕАЭС*

Более подробно о конференции на www.regmed.ru

9-14
июня 2019

Екатеринбург, Россия



4-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием MedChem Russia 2019

Организаторы

- Российская академия наук
- Уральское отделение Российской академии наук
- Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
- Министерство здравоохранения РФ
- Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
- Правительство Свердловской области
- Министерство промышленности и науки Свердловской области
- Администрация города Екатеринбурга
- Отделение химии и наук о материалах РАН
- Научный совет по медицинской химии РАН
- Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
- Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
- Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
- Институт физики металлов им. М.Н. Михеева УрО РАН
- Институт физиологически активных веществ РАН
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения РФ
- Уральский государственный медицинский университет
- Российский фонд фундаментальных исследований
- Общероссийская общественная организация «Российское химическое общество им. Д.И. Менделеева»

Научная программа охватывает следующие темы:

- Инновационные разработки в актуальных терапевтических областях;
- Новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии;
- Компьютерное прогнозирование, виртуальный скрининг, био- и хемоинформатика;
- Нанокompозиты, системы доставки лекарств;
- Разработка инновационных противоопухолевых препаратов;
- Новые материалы для медицины;
- Клеточные технологии, разработка биофармацевтических препаратов.

Научная программа конференции МедХим-Россия 2019 будет включать пленарные лекции, устные доклады и стендовые презентации. В рамках конференции будут проведены Молодежная школа-конференция по медицинской химии, секции по компьютерной химии, клеточным технологиям, отечественным противоопухолевым и противомикробным препаратам, а также материалам для медицины. В дополнение к научной программе предусмотрены мероприятия, направленные на обеспечение бизнес-коммуникаций.

Сайт конференции: <http://medchem2019.uran.ru>



**Подписку на журнал можно оформить
в любом отделении «Почты России».**

Подписной индекс издания:

в каталоге Агентства «Роспечать»

**«Издания органов научно-технической
информации» — 57942**

С любого номера

в региональных агентствах подписки:

Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57942

По объединенному каталогу

«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Ф57942

