

СВОДКА

комментариев и предложений, поступивших по итогам общественного обсуждения проекта рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии

Наименование проекта рекомендации: «О Руководстве по требованиям к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов»

№ п/п	Комментарий и предложения, поступившие в рамках общественного обсуждения проекта рекомендации	Позиция департамента Евразийской экономической комиссии, ответственного за подготовку проекта рекомендации
Ниязов Р.Р.		
П.1 по всему тексту	Настоящее Руководство касается требований к доклинической и клинической разработке фиксированных комбинаций лекарственных средств с учетом их предполагаемого показания (показаний) к терапевтическому применению.	Отклонено. Термин «предлагаемого показания» требует уточнения предлагаемого кем, что вносит неопределенность в документ. Учтено.
П.3	Для любого доклинического исследования комбинированных лекарственных препаратов выбор дозы должен быть основан на оценке межвидовых различий в фармакокинетике, так и относительно фармакодинамических эффектов, избегая не допустимой при этом развития у животных неклинических эффектов высоких доз у животных , которые могут быть нерелевантными для оценки безопасности комбинированного лекарственного препарата для человека.	Учтено.

П.5	Также, кКомбинированный лекарственный препарат <u>также</u> может быть разработан <i>de novo</i> для применения с новыми терапевтическими целями по сравнению с <u>однокомпонентными лекарственными</u> менпрепаратами.	Учено.
П.6	Основной целью доклинических исследований является содействие клинической разработке комбинированного лекарственного препарата с целью определения <u>установления</u> <u>характеристик</u> потенциальных суммационных, потенцирующих или антагонистических эффектов совместно применяемых соединений <u>действующих веществ</u> с точки зрения фармакологии, фармакокинетики или токсикологии разрабатываемой комбинации.	Учено. Редакция первого предложения изменена.
П.8	Настоящее Руководство содержит указания по стратегии разработки, доклиническому мут и клиническому мут изучению, которые должны быть учтены при разработке комбинированного лекарственного препарата и подготовке его регистрационного досье в соответствии с Правилами регистрации.....	Учено.
П.10	Настоящее Руководство не определяет требования для наборов лекарственных препаратов (например, когда входящие в набор действующие вещества выпускаются в отдельных лекарственных формах, но продаются в единой <u>первичной или</u> вторичной лекарственной упаковке). <i>Разные таблетки могут быть упакованы в один блистер</i>	Учено.
П.11	Настоящее руководство связано руководством по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, биоэквивалентности липосомальных препаратов, биоэквивалентности	Учено.

	кортикостероидов для местного применения в дерматологии и руководством по подбору дозы лекарственных препаратов..... <i>Данное руководство будет касаться не только БЭ, но и других сравнительных ФК-исследований, а также клинических исследований по конечным точкам.</i>	
П.14 по всему тексту	Объем и дизайн доклинических исследований, необходимых при разработке комбинированного лекарственного препарата, зависит от имеющихся данных об отдельных соединениях<u>действующих веществ</u>, подлежащих комбинированию, а также планируемого клинического применения. Возможно несколько сценариев: а) комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), Слово «соединение» не добавляет нового смысла и является избыточным. Целесообразно ограничиться упоминанием только ДВ. Это не приведет к утрате каких-либо регуляторных нюансов. Исключение скобок упрощает восприятие текста. <u>зарегистрированных</u> разрешенных к медицинскому применению В целом в Союзе и отдельных государствах-членах нет юридического понятия «разрешения к медицинскому применению», целесообразно использовать «зарегистрированных». хотя бы в одном из государств – членов Евразийского экономического Союза (далее – государство-член) в виде однокомпонентных лекарственных препаратов, и	Учтено.
по всему тексту	<u>зарегистрированных</u> разрешенных к медицинскому применению В целом в Союзе и отдельных государствах-членах нет юридического понятия «разрешения к медицинскому применению», целесообразно использовать «зарегистрированных». хотя бы в одном из государств – членов Евразийского экономического Союза (далее – государство-член) в виде однокомпонентных лекарственных препаратов, и	Учтено.

	применявшихся в данной комбинации <u>(свободной или фиксированной)</u> в мировой клинической практике <u>в виде зарегистрированных лекарственных препаратов;</u> Могло быть незарегистрированное применение в рамках клинических исследований или неконтролируемых исследований, данные которых не позволяют всесторонне охарактеризовать клинические свойства лекарства, а также контролировать систематические ошибки б) комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), <u>зарегистрированных</u> разрешенных к медицинскому применению хотя бы в одном из государственных в качестве однокомпонентных лекарственных препаратов, но не применявшихся в данной комбинации <u>(свободной или фиксированной)</u> в мировой клинической практике <u>в виде зарегистрированных лекарственных препаратов;</u> в) комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), состоящий из одного или более новых соединений (действующих веществ), Понятие «новое действующее вещество» носит регуляторный характер. В рамках экспертизы надлежит устанавливать этот статус (см. соответствующее приложение к Правилам регистрации и экспертизы). Понятие «новое соединение» не имеет устойчивого регуляторного контекста. ранее не <u>зарегистрированных</u> разрешенных к медицинскому применению ни в одном из государств	Отклонено, по всему . Данное уточнение избыточно, требует введения пояснения «свободная комбинация» Учтено. Учтено. Учтено.
--	--	---

	членов в качестве однокомпонентных или комбинированных лекарственных препаратов, и не применявшихся в мировой клинической практике <u>в виде зарегистрированных лекарственных препаратов</u>, представляющий собой: комбинацию нового соединения (действующего вещества) с одним или более разрешенным (хорошо изученным) соединением (действующим веществом); комбинацию двух и более новых соединений (действующих веществ).	Учтено. Учтено. Учтено.
3.1.1	Комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), разрешенных к медицинскому применению <u>зарегистрированных</u> хотя бы в одном из государств-членов в виде однокомпонентных лекарственных препаратов, и применявшихся в данной комбинации <u>(свободной или фиксированной)</u> в мировой клинической практике <u>в виде зарегистрированных лекарственных препаратов</u>	Не требует учета. С учетом замечаний к п.14 название подразделов 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 переименованы в «Вариант...»
П.16	В отношении комбинации разрешенных к медицинскому применению соединений, Здесь и далее под зарегистрированным действующим веществом понимается действующее вещество, входящее в состав зарегистрированного лекарственного препарата. Понятие «зарегистрированный» предполагает не только факт регистрации, но и зарегистрированные условия применения, включая показание к применению, дозы режим дозирования, длительность применения, целевые популяции и другие важные клинические характеристики	Учтено.

	не одобренных в качестве комбинированной терапии, даже если данные по безопасности и эффективности отдельных веществ достаточны для регистрации, может потребоваться прояснить ряд вопросов относительно ожидаемых и потенциально неожиданных непредвиденных взаимодействий. Если основанием разработки комбинации служат фармакодинамические взаимодействия, необходимо подтвердить наличие таких эффектов. Соответствующие доклинические исследования могут служить частью проверки правильности концепции разработки лекарственного препарата. Фармакодинамические данные о комбинации могут также способствовать оценке непредвиденных неожиданных (нежелательных) взаимодействий.	
П.20	В отношении новых действующих веществ, разработанных для включения в состав комбинированного лекарственного препарата или применения в составе комбинированной терапии, предусмотрено несколько возможностей. Первый подход заключается в реализации полной программы е доклинической разработки нового действующего вещества (веществ) вместе с дополнительными связующими исследованиями комбинации, учитывая положения, изложенные в настоящем документе. Второй подход заключается в выполнении более подробной программы е доклинической разработки комбинации с ограниченным набором комплексом исследований нового действующего вещества как такового.	Учено.

П.24	В отношении комбинированного лекарственного препарата, содержащего разрешенные к медицинскому применению <u>соединения</u> <u>зарегистрированные</u> (действующие вещества) и предназначенного для долгосрочного применения, рекомендуется провести 3-месячное исследование токсичности с многократным дозированием на одном подходящем виде животных, подкрепленное токсикокинетическими данными при недостаточности опыта одновременного применения <u>соединений</u> (действующих веществ),.....	Учено.
П.26	В целях получения дополнительных данных, необходимых для оценки выявленного риска, по возможности и целесообразности, рекомендуется включить соответствующие конечные точки, например, пролиферацию клеток, в связующие исследования токсичности с многократным <u>введением дозированием</u>.	Отклонено. Термин «введение» используется в принятых актах евразийской экономической комиссии (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78). Термин «многократное дозирование» способен ввести в заблуждение поскольку два исследования токсичности с однократным введением двух доз могут ошибочно считаться многократным введением.
П.28	Если комбинация содержит одно новое действующее вещество, в идеале, в исследовании ее канцерогенности необходимо включить дополнительные группы животных, <u>которые будут получать комбинацию</u>.	Учено. С редакторской правкой, удалено слово «идеал»
П.29	Если отдельные компоненты комбинированного лекарственного препарата ранее были должным образом изучены в доклинических исследованиях, и их профили репродуктивной токсичности <u>(тожеического воздействия на развитие плода)</u> в достаточной степени охарактеризованы, то дополнительные исследования репродуктивной токсичности комбинированного лекарственного препарата	Учено.

	допускается не проводить. Понятие репродуктивной токсичности не ограничивается только влиянием на плод. Возможно влияние на фертильность, а также влияние на имплантацию, эмбрион, течение беременности и влияния после рождения, включая влияние на поколение F2. В оригинале пояснение отсутствует.	
П.35	Основными требованиями, предъявляемыми к клиническим данным каждого комбинированного лекарственного препарата, являются: фармакологическое и медицинское обоснование разработки создания комбинаций;...	Отклонено. Непонятен смысл, вкладываемый в понятие «фармакологическое и медицинское обоснование» Учтено.
П.36	Заявителям необходимо представить фармакологическое и медицинское обоснование разработки-создания конкретной комбинации действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, и планируемого терапевтического показателя к применению.	Учтено.
П.38	Каждый комбинированный лекарственный препарат требует оценки потенциальных клинических преимуществ комбинированной терапии по отношению к монотерапии, чтобы установить, удовлетворяет-соответствует ли он требованиям, предъявляемым к эффективности и безопасности.	Учтено.
П.42	ЕВ-тем-случае, если доказательная база получена путем изучения применения комбинации отдельных однокомпонентных лекарственных препаратов без	Учтено.

	непосредственного использования комбинированного лекарственного препарата, выполнение данного требования следует обеспечить путем проведения связующих исследований (анализа связующих данных). В разделе 5.3.6 настоящего Руководства изложены общие требования, <u>предъявляемые к переносу результатов</u> на единый комбинированный лекарственный препарат <u>результатов</u> связующих исследований (анализа связующих данных), выполненных <u>путем</u> <u>при</u> <u>сочетанно</u> <u>ме</u> применении <u>однокомпонентных</u> лекарственных препаратов. Связующие исследования (анализ связующих данных) должны подтвердить схожее фармакокинетическое поведение компонентов комбинации, <u>путем проведения как правило, с помощью</u> исследований биоэквивалентности. <u>Это позволяет экстраполировать данные, полученные при комбинированном применении однокомпонентных препаратов, с применением комбинированного лекарственного препарата. Таким образом, данные, полученные при сочетанном применении однокомпонентных лекарственных препаратов, можно составить с результатами применения комбинированного лекарственного препарата.</u> <i>В соответствии с оригиналом.</i>	Учтено. Отклонено. Данная редакция предполагает, что должен быть список исключений из данной ситуации, который не приведен. Учтено. С редакторской правкой.
П.43	При изучении комбинированного лекарственного препарата, действующие вещества которого не создают системной экспозиции, следует применять <u>документы Союза, посвященные общим вопросам клинической разработки, в том числе</u> положения руководства по	Учтено. С редакторской правкой

	фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов — е модифицированным высвобождением, биоэквивалентности линейных препаратов, биоэквивалентности кортикостероидов для местного применения в дерматологии, утверждаемого Комиссией или руководствоваться схожими принципами. 1. Руководство по модифицированным направлено на вещества, обеспечивающие системную экспозицию. 2. Руководство ЕМА, которое цитируется в оригинале, пока не запланировано Комиссией. 3. Целесообразно использовать предлагаемую формулировку. Ситуация не ограничивается вопросами БЭ.		
5.3.1. (название раздела)	Комбинированный лекарственный препарат, разрабатываемый с целью получения дополнительного эффекта у пациентов, недостаточно отвечающих на применение одного или нескольких однокомпонентных лекарственных препаратов («add-on показание»)	Учено. С учетом замечаний названия подразделов 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 переименованы на «Терапевтический сценарий...»	
П.47	Необходимо провести исследование лекарственных взаимодействий между действующими веществами комбинированного лекарственного препарата, если только наличие или отсутствие такого фармакокинетического взаимодействия нельзя установить с помощью других доказательств (данных исследования <i>in vitro</i>; <i>анализа данных модельных исследований отдельных компонентов</i>; В оригинале «механистическое понимание». использования данных других опубликованных клинических исследований).	Отклонено. Термин «механистическое понимание» требует дополнительных разъяснений в виду неоднозначности понимания. Исходя из положений документа, речь идет о модельных (<i>in vitro</i>) исследованиях.	

П.49	Наличие или отсутствие исследований лекарственных взаимодействий комбинированного лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами если комбинированный лекарственный препарат содержит компонент, который изменяет фармакокинетику (ингибитор или индуктор метаболизма лекарств или транспортеров <u>переносчиков</u> лекарств).	Отклонено. Термины «транспортёр» и «переносчик» являются равноустоявшимися в специальной литературе.
П.52	Вопросы дизайна исследований, такие как критерии включения и исключения, соответствующие конечные точки и ожидаемая продолжительность исследования, должны быть выбраны с учетом соответствующих научных руководств по планированию медицинских <u>клинических</u> исследований.	Учено.
П.57	Как указано в разделах 5.3.1 и 5.3.3 настоящего Руководства, необходимо предоставить документацию о клиническом применении соответствующих лекарственных препаратов в комбинации или посредством клинических исследований, или опубликованной литературы или-либо сочетания обоих	Учено.
П.71	Если любая.....в составе <u>зарегистрированного</u> лекарственного препарата, следующие требования к разработке применяются в дополнение к тому, что было упомянуто выше.... При наличии научного обоснования (например, в-случае если новое действующее вещество является фармакокинетическим усилителем, не обладает фармакологической эффективностью при целевом показании (на основании анализа данных моделирования <u>биофармацевтическом</u> эксперименте <u>механистических</u>	Отклонено. Термин «механические данные» требует дополнительных разъяснений в виду неоднозначности понимания. Исходя из

	<u>данных</u> и фармакодинамических данных у человека)²,... В соответствии с оригиналом.	положений документа, речь идет о модельных (in vitro) исследованиях.
П.72	Разработка воспроизведенного лекарственного препарата основывается на подтверждении его биоэквивалентности комбинированному <u>референтному</u> лекарственному препарату <u>сравнения</u>. В случае воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов необходимо доказать, что данные клинических исследований, которые получены не только для комбинированного <u>референтного</u> лекарственного препарата — <u>сравнения</u>, но и для однокомпонентных <u>референтных</u> лекарственных препаратов <u>сравнения</u>, содержащих изучаемые действующие вещества, могут распространяться на воспроизведенный комбинированный лекарственный препарат. В этом случае может потребоваться установить два вида фармакокинетических связей: между комбинированным <u>референтным</u> лекарственным препаратом <u>сравнения</u> — и однокомпонентными лекарственными препаратами, содержащими изучаемые действующие вещества; между воспроизведенным комбинированным лекарственным препаратом и комбинированным <u>референтным</u> лекарственным препаратом <u>сравнения</u>.	Учено.
П.77	Если действующие вещества комбинированного лекарственного препарата не создают системной экспозиции, <u>следует применять документы Союза, посвященные общим вопросам клинической разработки, в</u>	Учено.

	<u>том числе положения руководства по биоэквивалентности кортикостероидов для местного применения в дерматологии, утверждаемого Комиссией или руководством схожими принципами необходимо учитывать положения руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным выведением, биоэквивалентности линейных препаратов, биоэквивалентности кортикостероидов для местного применения в дерматологии, утверждаемого Комиссией.</u> 1. Руководство по модифицированным направлено на вещества, обеспечивающие системную экспозицию. 2. Руководство ЕМА, которое цитируется в оригинале, пока не запланировано Комиссией. 3. Целесообразно использовать предлагаемую формулировку. Ситуация не ограничивается вопросами БЭ.
--	---

Врио Директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Л.П. Максудян

« 8 » августа 2018 г.