

ПРИЛОЖЕНИЕ  
к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

**РУКОВОДСТВО**  
**по требованиям к доклинической и клинической разработке**  
**комбинированных лекарственных препаратов**

I. Введение

1. Настоящее Руководство описывает подходы к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций лекарственных средств, фиксированных дозированных комбинаций лекарственных средств), содержащих два или более действующих вещества в одной лекарственной форме. Действующие вещества могут входить в состав зарегистрированных препаратов или могут быть новыми. Настоящее Руководство касается требований к доклинической и клинической разработке фиксированных комбинации лекарственных средств с учетом их предполагаемого показания (показаний) к терапевтическому применению.

2. Разработка программы доклинических исследований комбинированных лекарственных препаратов будет различаться в зависимости от характеристик отдельных действующих веществ, существующего доклинического и клинического опыта применения отдельных компонентов и их сочетанного применения, а также предполагаемого клинического применения комбинированных лекарственных препаратов. При отсутствии опыта клинического применения комбинации лекарственных средств, даже если отдельные ее компоненты хорошо изучены, обычно необходимы дополнительные

(связующие) доклинические исследования, касающиеся ожидаемых и потенциальных непредвиденных фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических взаимодействий.

3. Для любого доклинического исследования комбинированных лекарственных препаратов выбор дозы должен быть основан на оценке межвидовых различий в фармакокинетике, а также фармакодинамике для того, чтобы максимально охватить клиническую ситуацию как с точки зрения системного воздействия (экспозиции) отдельных компонентов комбинации лекарственных средств, так и относительно фармакодинамических эффектов, избегая при этом развития неклинических эффектов высоких доз у животных, которые могут быть нерелевантными для оценки безопасности комбинированного лекарственного препарата для человека.

4. Комбинированные лекарственных препараты применяются в ряде случаев с целью улучшения клинических исходов у пациентов. Потенциальные преимущества комбинированных лекарственных препаратов по сравнению с монотерапией могут заключаться в следующем:

комбинация улучшает ответ у лиц с недостаточным ответом на монотерапию, обладает большим эффектом и (или) позволяет быстрее его достигнуть;

комбинация улучшает безопасность в связи с протективной активностью одного действующего вещества в отношении рисков применения другого или путем комбинирования доз, являющихся субтерапевтическими в монотерапии.

5. Комбинированные лекарственные препараты способны упростить процедуру их приема пациентом, если данная комбинация действующих веществ уже признана обладающей заявленными

терапевтическими характеристиками. Также, комбинированный лекарственный препарат может быть разработан *de novo* для применения с новыми терапевтическими целями по сравнению с монопрепаратами.

6. Основной целью доклинических исследований является содействие клинической разработке комбинированного лекарственного препарата с целью описания потенциальных суммационных, потенцирующих или антагонистических эффектов совместно применяемых соединений с точки зрения фармакологии, фармакокинетики или токсикологии разрабатываемой комбинации. Кроме того, указанные исследования могут выявить присущую лишь комбинации токсичность, ранее не характерную для самостоятельного применения какого-либо из компонентов.

7. Клиническая разработка комбинированных лекарственных препаратов должна соответствовать конкретной клинической ситуации (насущным потребностям практической медицины). Кроме того, особое внимание следует уделить дозе каждого действующего вещества в составе фиксированной комбинации лекарственных средств. Каждый вариант соотношения доз действующих веществ в составе комбинированного лекарственного препарата должен быть научно обоснован и клинически значим.

## II. Область применения

8. Настоящее Руководство содержит указания по стратегии разработки, доклинического и клинического изучения, которые должны быть учтены при разработке комбинированного лекарственного препарата и подготовке его регистрационного досье в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для

медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

Программу разработки каждого комбинированного лекарственного препарата необходимо спланировать, принимая во внимание требования, предъявляемые к конкретной терапевтической области его применения.

9. Настоящее Руководство применяется к комбинированным лекарственным препаратам, состоящим из химически идентифицированных веществ (соединений), биологических веществ или растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья), лекарственных растительных препаратов. Изложенные в настоящем Руководстве научные принципы также применимы к химическим соединениям, которые диссоциируют в условиях *in vivo* с образованием двух или более действующих веществ.

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 вторичной лекарственной упаковке). Положения настоящего Руководства не применяется к вакцинам.

11. Настоящее Руководство следует рассматривать в совокупности с другими актуальными регуляторными требованиями и клиническими руководствами.

Настоящее руководство связано с частями I и II Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85,

Руководством по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, утвержденным Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 г. № 2, руководством по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, биоэквивалентности липосомальных препаратов, биоэквивалентности кортикостероидов для местного применения в дерматологии и руководством по подбору дозы лекарственных препаратов, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия).

12. Вид заявлений о регистрации комбинированных лекарственных препаратов может выбираться заявителем в зависимости от особенностей действующих веществ, находящихся в комбинации, и выбранного подхода к разработке.

13. Регистрационное досье комбинированных лекарственных препаратов должно соответствовать требованиям, предъявляемым к регистрационному досье приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы.

### III. Требования к доклиническим данным, входящим в регистрационное досье комбинированных лекарственных препаратов

14. Объем и дизайн доклинических исследований, необходимых при разработке комбинированного лекарственного препарата, зависит от имеющихся данных об отдельных соединениях, подлежащих комбинированию, а также планируемого клинического применения. Возможно несколько сценариев:

а) комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), разрешенных к медицинскому применению хотя бы в одном из государств – членов Евразийского экономического Союза (далее – государство-член) в виде однокомпонентных лекарственных препаратов, и применявшихся в данной комбинации в мировой клинической практике;

б) комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), разрешенных к медицинскому применению хотя бы в одном из государств-членов в качестве однокомпонентных лекарственных препаратов, но не применявшихся в данной комбинации в мировой клинической практике;

в) комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), состоящий из одного или более новых соединений (действующих веществ), ранее не разрешенных к медицинскому применению ни в одном из государств-членов в качестве однокомпонентных или комбинированных лекарственных препаратов, и не применявшихся в мировой клинической практике, 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).

### 3.1. Планирование доклинических исследований комбинированного лекарственного препарата

3.1.1. Комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), разрешенных к медицинскому применению хотя бы в одном из государств-членов в виде однокомпонентных лекарственных препаратов, и применявшихся в данной комбинации в мировой клинической практике

15. Если разрабатываемый комбинированный лекарственный препарат содержит соединения, по которым накоплен достаточный опыт их самостоятельного и совместного медицинского применения, исследования безопасности на животных, как правило, не требуются. Если комбинация содержит соединения тех же классов, что и соединения, входящие в состав хорошо изученных комбинаций, по которым накоплен значительный клинический опыт и между которыми отсутствуют фармакокинетические взаимодействия, дополнительные доклинические исследования могут не потребоваться. В этом случае необходимо представить соответствующие обоснования. Однако в некоторых случаях определенные доклинические исследования все же требуются, например, если не выполняются условия, изложенные в приложении к руководству по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемом Комиссией.

3.1.2 Комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), разрешенных к медицинскому применению хотя бы в одном из государств-членов в качестве однокомпонентных лекарственных препаратов, но не применявшихся в данной комбинации в мировой клинической практике

16. В отношении комбинации разрешенных к медицинскому применению соединений, 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 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 неожиданных (нежелательных) взаимодействий.

17. При необходимости следует провести доклинические (*in vitro* или *in vivo*) или клинические исследования фармакокинетических взаимодействий комбинированного лекарственного препарата. При наличии фармакокинетических данных отдельных компонентов, в достаточной степени охарактеризованных на животных, включая профиль индукции и ингибирования ферментов и лекарственных взаимодействий, дополнительные документы о доклинических фармакокинетических взаимодействиях, как правило, не требуются.

18. Если основанием разработки комбинации служит фармакокинетическое взаимодействие, его наличие необходимо подтвердить; могут потребоваться соответствующие доклинические данные.

19. Для оценки безопасности комбинированного лекарственного препарата необходимо провести исследования фармакологической безопасности и токсикологические исследования. Необходимость исследований комбинации зависит от вида ожидаемых взаимодействий между компонентами и диапазона концентраций и экспозиций, изученных в ранее проведенных исследованиях отдельных компонентов. Если системная экспозиция, ожидаемая при применении

комбинированного препарата, в ранее проведенных исследованиях изучена недостаточно, могут потребоваться дополнительные исследования. Если органы-мишени комбинируемых соединений совпадают или они принадлежат к классу соединений, вызывающих определенные виды токсичности, также могут потребоваться дополнительные исследования. В целях содействия безопасному медицинскому применению и выявления потенциальных взаимодействий токсикологический профиль комбинации можно изучить в доклинических связующих исследованиях. В такие связующие исследования, помимо стандартной токсикологической оценки, включают специальные конечные точки, направленные на изучение вопросов безопасности, обусловленных свойствами (фармакологическими, токсикологическими) отдельных соединений. Если удастся достигнуть достаточной системной экспозиции, в связующие токсикологические исследования также допускается включить выявленные значимые конечные точки фармакологической безопасности. Кроме того, в зависимости от свойств отдельных компонентов комбинации могут потребоваться специальные исследования и (или) исследования механизма действия (механистические исследования), например, в целях изучения иммунотоксичности или риска развития зависимости.

3.1.3. Комбинированный лекарственный препарат в виде фиксированной комбинации соединений (действующих веществ), состоящий из одного или более новых соединений (действующих веществ), ранее не разрешенных к медицинскому применению ни в одном из государств-членов в качестве однокомпонентных или комбинированных лекарственных препаратов, и не применявшихся в мировой клинической практике

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 полной программе доклинической разработки нового действующего вещества (веществ) вместе с дополнительными связующими исследованиями комбинации, учитывая положения, изложенные в настоящем документе. Второй подход заключается в более подробной программе доклинической разработки комбинации с ограниченным набором исследований нового действующего вещества как такового. При выборе любого из подходов необходимо придерживаться соответствующих руководящих документов.

#### 4.3. Выбор дозы

21. Доклинические исследования рекомендуется спланировать таким образом, чтобы диапазон экспозиций охватывал ожидаемый клинический режим дозирования, избегая при этом высокодозных доклинических эффектов, которые не значимы для оценки безопасности у человека. Необходимо подобрать дозы для доклинических исследований таким образом, чтобы они охватывали и позволяли безопасно назначать различные соотношения действующих веществ в клинических исследованиях, даже если, в конце концов, для составления регистрационного досье и регистрации лекарственного препарата будет выбрана только одна из них. Если имеют место выраженные межвидовые различия в фармакокинетических или фармакодинамических профилях соединений, может возникнуть потребность в отклонении от соотношения клинических доз. В этом случае может потребоваться скорректировать соотношения доз, чтобы

достигнуть необходимой экспозиции и избежать ненужных фармакодинамических эффектов у животных, маскирующих эффекты, значимые для оценки безопасности у человека.

#### 4.4. Выбор видов животных

22. Для исследования общетоксических свойств, как правило, достаточно одного вида животных. Выбор используемого вида животных необходимо научно обосновать для всех соединений (действующих веществ) комбинированного лекарственного препарата с позиций: фармакодинамических эффектов, фармакокинетики, метаболизма, органов-мишеней и чувствительности к токсикологическим проявлениям.

#### 4.5. Исследования фармакологической безопасности

23. Необходимость проведения исследований фармакологической безопасности комбинированного лекарственного препарата зависит от вида ожидаемых взаимодействий между компонентами. Необходимо принимать во внимание концентрации и экспозиции, достигнутые по результатам ранее проведенных исследований с отдельными компонентами. До начала клинических исследований комбинации может потребоваться проведение отдельных исследований фармакологической безопасности, направленных на изучение специальных конечных точек (например, с целью изучения влияния на потенциальные органы-мишени).

#### 4.6. Исследования общетоксических свойств

24. В отношении комбинированного лекарственного препарата, содержащего разрешенные к медицинскому применению соединения (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 соединений (действующих веществ), входящих в состав комбинированного лекарственного препарата. Необходимость проведения более продолжительных исследований или исследований на дополнительных видах животных зависит от обнаруженных эффектов комбинации по сравнению с вызываемыми отдельными компонентами, а также ожидаемых фармакодинамических и (или) фармакокинетических взаимодействий. При сложном фармакодинамическом профиле и (или) профиле безопасности (например, направленность на множество рецепторов или сигнальных каскадов) или при ограниченности клинического опыта применения какого-либо из компонентов, могут потребоваться дополнительные исследования (например, механистические исследования с целью изучения специальных конечных точек). С другой стороны, если предполагаемое клиническое применение непродолжительно, допускается ограничиться менее продолжительными исследованиями. В зависимости от фармакологического и токсикологического профилей отдельных компонентов в дополнение к стандартным параметрам рекомендуется осуществлять сбор данных по специальным конечным точкам. Дизайны исследований должны быть достаточно гибкими, чтобы провести, насколько это возможно, сравнение с отдельными компонентами. Если имеющиеся сведения об отдельных компонентах недостаточны,

рекомендуется при проведении связующих исследований предусмотреть группу (группы) сравнения с отдельными компонентами.

#### 4.7. Генотоксичность

25. В отношении комбинированных лекарственных препаратов, содержащих негенотоксичные вещества, исследования генотоксичности комбинации проводить не требуется. Если имеются подозрения на генотоксичность одного из веществ комбинации, может потребоваться дальнейшая оценка, например, в целях выявления возможности потенцирования обнаруженного эффекта. Основания дальнейшего изучения сложившейся ситуации необходимо рассматривать в индивидуальном порядке, учитывая имеющиеся знания о компонентах и вероятное потенцирование генотоксичности, которая может повлиять на соотношение польза-риск комбинации по предложенному показанию.

#### 4.8. Канцерогенность

26. На основании имеющихся данных об отдельных компонентах необходимо изучить канцерогенный потенциал комбинации. Если комбинированный лекарственный препарат содержит соединения, рассматриваемые в качестве неканцерогенных, исследования канцерогенности комбинации проводить не требуется. Если имеются основания подозревать канцерогенность в отношении какого-либо из компонентов комбинации, необходимо тщательно оценить возможность увеличения такого риска вследствие взаимодействия с дополнительными компонентами. 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 введением.

27. Подобно общетоксическим исследованиям, если имеющихся данных недостаточно, рекомендуется включить дополнительные группы сравнения с отдельными компонентами.

28. Если комбинация содержит одно новое действующее вещество, в идеале, в исследования ее канцерогенности необходимо включить дополнительные группы животных, получавших комбинацию. Отклонения от указанного подхода допустимы, их следует рассматривать в индивидуальном порядке. Применяется подход, аналогичный вышеописанному.

#### 4.9. Исследование репродуктивной токсичности

29. Если отдельные компоненты комбинированного лекарственного препарата ранее были должным образом изучены в доклинических исследованиях, и их профили репродуктивной токсичности (токсического воздействия на развитие плода) в достаточной степени охарактеризованы, то дополнительные исследования репродуктивной токсичности комбинированного лекарственного препарата допускается не проводить. Отказ от проведения в этом случае должен быть обоснован с учетом характеристик и свойств отдельных компонентов комбинированного лекарственного препарата и потенциальных взаимодействий между ними.

#### 4.10. Сроки проведения доклинических исследований

30. При выборе сроков проведения исследований комбинации в зависимости от этапа клинической разработки применяются принципы, изложенные в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемом Комиссией. Любые отступления от указанного документа необходимо соответствующим образом обосновать.

#### IV. Требования к клиническим данным, входящим в регистрационное досье комбинированных лекарственных препаратов

31. Клиническая разработка комбинированных лекарственных препаратов должна соотноситься с целью их последующего применения. Необходимо подробно проанализировать обоснованность доз каждого соединения (действующего вещества) комбинированного лекарственного препарата: каждая комбинация доз должна быть научно обоснованной и клинически значимой. Предлагаемая комбинация должна всегда основываться на валидных терапевтических принципах. Кроме того, необходимо учитывать совокупный профиль безопасности (и эффективности) всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата.

32. Настоящий раздел содержит рекомендации по выработке стратегии клинической разработки комбинированного лекарственного препарата. Положения настоящего раздела распространяются главным образом на небольшие молекулы, независимо от пути их введения и формы дозирования (немедленное и модифицированное высвобождение), однако его общие принципы также применимы к биологическим препаратам. Принципы настоящего раздела также

применимы к веществу, созданному с целью диссоциации *in vivo* на два или более действующих веществ, образующих его основные терапевтические начала. Принципы настоящего раздела не применяются к действующему веществу, которое является единой молекулой влияющей на несколько фармакологических мишеней (т. е. проявляющей аффинность к нескольким рецепторам, участвующим в возникновении требуемого терапевтического исхода).

33. В настоящем разделе преимущественно рассматривается разработка комбинированных лекарственных препаратов, состоящих из двух действующих веществ. Вместе с тем в случае комбинированных лекарственных препаратов, содержащих три или более действующих веществ, необходимо, как правило, руководствоваться теми же принципами.

34. В настоящем разделе не рассматриваются требования к наборам, т. е. действующим веществам, заключенным в отдельные лекарственные формы, продаваемые в одной упаковке. Клиническая разработка растительных фиксированных комбинаций и комбинаций витаминов, олигоэлементов и минералов также вне сферы применения настоящего руководства.

35. Основными требованиями, предъявляемыми к клиническим данным каждого комбинированного лекарственного препарата, являются:

фармакологическое и медицинское обоснование разработки комбинации;

получение доказательств значимого вклада всех соединений (действующих веществ) в требуемый терапевтический эффект (с точки зрения эффективности и (или) безопасности) и положительного соотношения польза-риск комбинации при целевом показании;

подтверждение того, что в случае представления результатов основанных на комбинированном введении отдельных соединений (действующих веществ), эти результаты применимы для комбинированного лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.

36. Заявителям необходимо представить фармакологическое и медицинское основание разработки конкретной комбинации действующих веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, и планируемого терапевтического показания к применению. Основание также должно учитывать режим дозирования, включая частоту и схему дозирования действующих веществ, включенных в комбинированный лекарственный препарат. Частью обоснования создания комбинированных лекарственных препаратов может служить оптимизация применения лекарственного препарата с точки зрения: изменения количества вводимых доз лекарственного препарата, повышения приверженности пациентов к его приему, упрощения режима приема препарата для медицинских работников при осуществлении терапевтического вмешательства, предусматривающего применение нескольких действующих веществ. Подобное упрощение терапии, само по себе недостаточно для полного обоснования создания комбинированного лекарственного препарата. Комбинированное применение действующих веществ должно улучшать соотношение польза-риск за счет повышения эффективности и (или) улучшения безопасности по сравнению с применением каждого из соединений (действующих веществ) в отдельности.

37. Необходимо обосновать применение всех действующих веществ по заявленному показанию. Не следует создавать комбинированные лекарственные препараты, направленные на лечение

невзаимосвязанных форм патологии (заболеваний) и не имеющие соответствующего терапевтического обоснования их совместного применения. В сложных случаях разработки комбинированных лекарственных препаратов, следует обращаться за научной консультацией уполномоченных органов (экспертных организаций) в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы.

38. Каждый комбинированный лекарственный препарат требует оценки потенциальных клинических преимуществ комбинированной терапии по отношению к монотерапии, чтобы установить, удовлетворяет ли он требованиям, предъявляемым к эффективности и безопасности. Необходимо обосновать, что преимущества комбинированной терапии превышают ее неизбежные потенциальные недостатки (такие как: добавление или усиление нежелательных реакций, невозможность обеспечить удобный прием комбинированного лекарственного препарата всеми категориями пациентов).

#### Требования к доказательной базе клинических данных комбинированных лекарственных препаратов

39. Доказательная база клинических данных для установления вклада в совокупный эффект и положительного соотношения польза-риск фиксированной комбинации должна позволять:

определить популяцию, нуждающуюся в комбинированном лекарственном препарате, с учетом соответствующей заданной целевой популяции для комбинированной терапии;

подтвердить, что каждое действующее вещество вносит вклад в эффективность и (или) соотношение польза-риск. При этом следует принимать во внимание аддитивные или синергетические эффекты комбинации соединений (действующих веществ), а также то, что в

случае синергизма отдельные вещества комбинации могут не обладать собственной фармакологической эффективностью или обладать ею только в минимальной степени.

40. Доказательная база клинических данных может состоять из специально спланированных клинических исследований, проведенных с использованием комбинированного лекарственного препарата и (или) клинических исследований, проведенных при комбинированном применении отдельных однокомпонентных лекарственных препаратов, данных анализа научной литературы о применении комбинации или представлять собой сочетание собственных клинических исследований и данных анализа научной литературы.

41. При клинической разработке комбинированного лекарственного препарата возможно три терапевтических сценария, требующих разных видов доказательств:

комбинированный лекарственный препарат разрабатывается с целью получения дополнительного эффекта у пациентов, недостаточно отвечающих на применение одного или нескольких однокомпонентных лекарственных препаратов (раздел 5.3.1 настоящего Руководства);

комбинированный лекарственный препарат разрабатывается с целью замены сочетанного приема однокомпонентных лекарственных препаратов, позволяющих в достаточной степени контролировать состояние пациента (раздел 5.3.2 настоящего Руководства);

комбинированный лекарственный препарат разрабатывается с целью первичной комбинированной терапии пациентов, ранее не получавших лечения ни одним из компонентов комбинации (раздел 5.3.3 настоящего Руководства).

42. При оценке доказательной базы клинических данных комбинированного лекарственного препарата дополнительным

требованием является необходимость подтверждения значимости полученных данных для соединений (действующих веществ) комбинации именно в условиях их применения как комбинированного лекарственного препарата. В том случае, если доказательная база получена путем изучения применения комбинации отдельных однокомпонентных лекарственных препаратов без 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 переносу результатов на единый комбинированный лекарственный препарат связующих исследований (анализа связующих данных), выполненных путем сочетанного применения однокомпонентных лекарственных препаратов.

Связующие исследования (анализ связующих данных) должны подтверждать схожее фармакокинетическое поведение компонентов комбинации, путем проведения исследований биоэквивалентности. Таким образом, данные, полученные при сочетанном применении однокомпонентных лекарственных препаратов, можно сопоставить с результатами применения комбинированного лекарственного препарата.

43. При изучении комбинированного лекарственного препарата действующие вещества которого не создают системной экспозиции, следует применять положения руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, биоэквивалентности липосомальных препаратов, биоэквивалентности

кортикостероидов для местного применения в дерматологии, утверждаемого Комиссией.

#### Требования к планированию клинических исследований комбинированных лекарственных препаратов для различных терапевтических сценариев

44. При планировании клинических исследований следует исходить из того, что клинические данные должны подтверждать благоприятное соотношение польза-риск комбинации действующих веществ для всех разработанных комбинаций доз и дозировок комбинированного лекарственного препарата.

##### 5.3.1 Комбинированный лекарственный препарат, разработанный с целью получения дополнительного эффекта у пациентов, недостаточно отвечающих на применение одного или нескольких однокомпонентных лекарственных препаратов («add-on показание»)

45. При данном сценарии комбинированный лекарственный препарат предназначен пациентам, недостаточно отвечающим на текущую терапию одним (или более) действующим веществом (веществами) комбинированного лекарственного препарата. В целом, этот сценарий предполагает пациентов, подвергшихся лечению оптимальной дозой в течение достаточной продолжительности, удовлетворительно не ответивших на лечение.

#### Планирование фармакокинетических исследований

46. Необходимо подробно изучить и охарактеризовать фармакокинетику отдельных действующих веществ.

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 *in vitro*; анализа данных модельных исследований отдельных компонентов; использования данных других опубликованных клинических исследований). Исследование лекарственных взаимодействий допускается не проводить, если установлено, что комбинированное применение не имеет важных последствий для клинической безопасности.

48. Необходимо проанализировать потенциальное влияние комбинированной фармакокинетики у уязвимых подгрупп (пациенты с почечной недостаточностью, пожилые и т. д.). Этого можно достичь с помощью анализа популяционной фармакокинетики в исследованиях безопасности (эффективности) комбинированного лекарственного препарата. Специальное исследование или анализ комбинации у уязвимой популяции допускается не проводить, если исследования *in vitro*, анализ модельных данных (данных моделирования в рамках биофармацевтического эксперимента) и (или) клинические данные подтверждают отсутствие фармакокинетического взаимодействия.

49. Наличие или отсутствие исследований лекарственных взаимодействий комбинированного лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами у человека необходимо должным образом обосновать, принимая во внимание потенциальное влияние на другие одновременно применяемые лекарственные препараты, особенно если комбинированный лекарственный препарат содержит компонент, который изменяет фармакокинетику (ингибитор или индуктор метаболизма лекарств или транспортеров лекарств).

50. Фармакодинамические данные являются ценными для понимания фармакологического взаимодействия между действующими веществами комбинированного лекарственного препарата. С помощью факторного дизайна можно подтвердить аддитивные фармакологические эффекты или синергизм предлагаемых комбинаций, особенно при существовании разных эффективных доз отдельных действующих веществ. Исследование с факторным дизайном по фармакодинамическим конечным точкам, включающим все комбинации доз, способно сократить необходимость в определенных дозовых этапах в исследованиях у пациентов с недостаточным ответом, например, пропуск определенных потенциальных дозовых этапов в исследованиях клинической эффективности и безопасности. Если у пациентов изучено достаточное число доз, эти данные способны послужить терапевтическим основанием выбора доз при исследовании клинической эффективности (безопасности).

#### Планирование исследований клинической эффективности (безопасности)

51. Для подтверждения того, что комбинированный лекарственный препарат обладает большей эффективностью в сравнении с соответствующими отдельными действующими веществами, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения превосходства у недостаточно отвечающих пациентов на одно (или более) действующее вещество комбинированного лекарственного препарата. Гипотезу о превосходстве или «добавленной эффективности» допускается выдвигать только по отношению к действующим веществам, на которые подтверждено отсутствие достаточного ответа пациентов. Обычный

подход состоит в том, что пациенты, недостаточно отвечающие на «препарат А», рандомизируются для получения «препарата В» или плацебо в дополнение к продолжению применения «препарата А» и наоборот. Если имеет место строгое клиническое предпочтение, соответствующим образом обоснованное клиническими руководствами или клинической практикой применения, в отношении «препарата А» или «препарата В» в качестве первоначальной терапии иногда достаточно сравнить «препарат АВ» с только «препаратом А» или «препаратом В», однако это приведет к ограничению показаний недостаточными ответами на «препарат А» или «препарат В», в зависимости от того, что используется в качестве сравнения. При наличии соответствующих суррогатных или промежуточных исходов их иногда допускается использовать взамен переменных клинического исхода. В определенных терапевтических областях может возникнуть необходимость или может оказаться целесообразным сравнить комбинацию действующих веществ с устоявшимся стандартом помощи. Такой препарат в этом случае, как правило, будет принадлежать 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 необходимо обосновать соответствующими частными клиническими руководствами. Необходимо подтвердить вклад каждого действующего вещества комбинации в общую эффективность.

52. Вопросы дизайна исследований, такие как критерии включения и невключения, соответствующие конечные точки и ожидаемая продолжительность исследования, должны быть выбраны с учетом соответствующих научных руководств по планированию медицинских

исследований. Полученные результаты фармакокинетических и фармакодинамических исследований и исследований эффективности (безопасности), должны позволить оценить все дозировки комбинированного лекарственного препарата.

53. В случае наличия документально подтвержденных данных о значительном совместном долгосрочном опыте применения (соответствующего предполагаемой терапевтической области) для всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата, эти данные допускается использовать взамен долгосрочных исследований самого комбинированного лекарственного препарата.

5.3.2. Комбинированный лекарственный препарат разработанный с целью замены сочетанного приема однокомпонентных лекарственных препаратов, позволяющих в достаточной степени контролировать состояние пациента (терапия «замещения»)

54. При этом сценарии комбинированный лекарственный препарат предназначен для применения у пациентов, ранее стабилизированных на оптимальных дозах комбинации тех же, но отдельно вводимых действующих веществ, принимая во внимание такой же интервал и время дозирования. Пациенты прекратят применять отдельные действующие вещества и начнут лечение комбинированным лекарственным препаратом.

55. Необходимо обосновать, что каждое соединение (действующее вещество) комбинации вносит соответствующий вклад в общий целевой терапевтический эффект и комбинация сохраняет положительное соотношение польза-риск. Доступная доказательная база и показания к применению однокомпонентных препаратов будут определять целевое показание к применению, например, если доказательная база

свидетельствует о лечении пациентов с недостаточным ответом на монотерапию, необходимо предложить соответствующее показание к применению.

### Планирование фармакокинетических и фармакодинамических исследований

56. Требуются связующие исследования, предусматривающие сравнение фармакокинетических данных между комбинированным лекарственным препаратом и зарегистрированными действующими веществами, применяемыми одновременно, вместе с подтверждением биоэквивалентности, руководствуясь критериями, изложенными в разделе 5.3.6 настоящего Руководства. Если комбинированный лекарственный препарат вводится с другим интервалом или временем дозирования нежели действующее вещество (одно из действующих веществ), требуются дополнительные фармакодинамические и (или) клинические данные для обоснования терапевтической эквивалентности. Если разный режим дозирования приводит к повышенным дозам на одно введение, особое внимание следует уделить оценке безопасности.

### Планирование исследований клинической эффективности (безопасности)

57. Как указано в разделах 5.3.1 и 5.3.3 настоящего Руководства, необходимо представить документацию о клиническом применении соответствующих лекарственных препаратов в комбинации или посредством клинических исследований, или опубликованной литературы или сочетания обоих. Эти данные должны аргументировать основание комбинированного применения действующих веществ. Для

установления положительного соотношения польза-риск комбинации недостаточно исключительно представления данных о комбинированном применении однокомпонентных лекарственных препаратов.

58. Специальные критерии применяются к комбинированным лекарственным препаратам, действующие вещества которых имеют разные, но связанные, показания к применению и разные фармакологические мишени, например, комбинированный лекарственный препарат для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, содержащий липид-модифицирующее средство и гипотензивное средство. Необходимо подтвердить для каждого из действующих веществ комбинации соответствующий вклад в общую клиническую эффективность (безопасность) комбинированного лекарственного препарата и наличие положительного соотношения польза-риск. Кроме того, при отсутствии данных клинических исследований в которых изучалось влияние действующих веществ в виде однокомпонентных лекарственных препаратов на клинический исход заболевания (например, на сердечно-сосудистые исходы для заболеваний сердечно-сосудистой системы) необходимо как минимум установить потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия действующих веществ после их комбинирования для установления возможности и степени модификации их эффекта в комбинации. Фармакокинетических данных (исследование лекарственных взаимодействий), как правило, достаточно. Настоятельно не рекомендуется разрабатывать комбинированные лекарственные препараты, содержащие комбинацию действующих веществ с несвязанными показаниями к применению.

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

59. В этом случае лечение пациента сразу начинается с комбинации лекарственных препаратов взамен постепенного добавления действующих веществ комбинированного лекарственного препарата на основании индивидуального ответа пациента. Определение целевой популяции требует особого внимания, и оно должно соответствовать конкретной терапевтической области, в которой разрабатывается комбинированный лекарственный препарат. Необходимо обосновать, что преимущества начала лечения комбинацией двух (или более) действующих веществ перевешивают недостатки лечения такой комбинацией. В зависимости от области терапевтических показаний, применение первичной комбинированной терапии может иметь преимущества перед терапией однокомпонентными лекарственными препаратами без дополнительных обоснований.

#### Фармакокинетика (фармакодинамика)

60. Требования совпадают с требованиями для сценария «add-on показание» (раздел 5.3.1 настоящего Руководства).

#### Планирование исследований клинической эффективности (безопасности)

61. Дизайн исследований клинической эффективности (безопасности) для обоснования регистрации комбинированного лекарственного препарата с целью первичной комбинированной

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 целью является повышение безопасности по сравнению с применением однокомпонентных лекарственных препаратов. Если доказано, что монотерапия является недостаточной, а также что комбинированная терапия целесообразна для достижения желаемого терапевтического эффекта и возможна с этической точки зрения, изначальное применение комбинированной терапии 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

62. 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) соединения (действующего вещества) которое является фармакокинетическим усилителем с одним (или более) соединением (действующим веществом) с установленной эффективностью при целевом показании к применению;

в) одного (или более) действующего вещества не обладающего собственной эффективностью с одним (или более) соединением

(действующим веществом) с установленной эффективностью при целевом показании к применению.

63. Комбинацию двух (или более) действующих веществ, обладающих установленной эффективностью при целевом показании к применению следует разрабатывать для повышения эффективности (большого клинического ответа пациента на прием комбинированного лекарственного препарата) по сравнению с первичной терапией любым из однокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих данные соединения (действующие вещества). Подтверждение превосходящей эффективности такой комбинации 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 комбинации и ее приемлемого профиля безопасности в рандомизированном контролируемом исследовании является проведение исследования в трех группах пациентов со сравнением комбинированного «препарата АВ» и «препаратов А и В». Такое должным образом спланированное исследование с факторным дизайном может послужить дальнейшей основой для применения соединений (действующих веществ) в выбранных дозах в составе комбинированного лекарственного препарата.

Оценкой превосходящей эффективности также является подход, при котором основная цель изначальной комбинированной терапии заключается в более быстром достижении целевого терапевтического ответа (например, более быстром достижении контроля гипертензии). В этом случае также необходимо подтвердить пользу от достижения более быстрого и по меньшей мере сопоставимого эффекта в более позднюю

временную точку по сравнению с пошаговым подходом к подбору дозы при сочетанном приеме однокомпонентных лекарственных препаратов.

64. Если разрабатывается комбинированный лекарственный препарат в виде сочетания одного (или более) действующих веществ с действующим веществом, которое является фармакокинетическим усилителем, исследование необходимо спланировать для выполнения требований, описанных выше в пункте 63 настоящего Руководства. В этом случае, при наличии обоснования на основе данных *in vitro* исследований, доклинических и (или) фармакокинетических и фармакодинамических данных, введение в клиническое исследование группы сравнения в которой применяется только фармакокинетический усилитель не требуется.

65. Если одно (или более) из действующих веществ не обладает собственной эффективностью при целевом показании и убедительные данные на основе анализа модельных данных (например, с использованием биомаркеров) свидетельствуют о наличии синергетического эффекта, то для обоснования ожидаемой более высокой эффективности комбинированного лекарственного препарата взамен клинических исследований с пошаговым повышением дозы или исследований клинической эффективности (безопасности) комбинированного лекарственного препарата как правило достаточно анализа модельных данных (например, данных *in vitro* исследований), доклинических и клинических фармакодинамических данных.

66. При этом сохраняется необходимость экспериментально подтвердить повышенную эффективность комбинированного лекарственного препарата над эффективностью однокомпонентного лекарственного препарата, содержащего действующее вещество (вещества), обладающее установленной эффективностью при целевом

показании. Дизайн опорных клинических исследований, в которых плацебо или стандартная терапия (взамен применения отдельных однокомпонентных препаратов) служат приемлемым вариантом сравнения, должен соответствовать научным руководствам области клинической медицины, соответствующей целевым показаниям комбинированного лекарственного препарата. В этом случае требуется также обеспечить прямое сравнение эффекта комбинированного лекарственного препарата с однокомпонентными лекарственными препаратами, содержащими отдельные действующие вещества с установленной эффективностью при целевом показании.

#### Планирование исследований комбинированных лекарственных препаратов, разработанных с целью повышения безопасности терапии

67. Если основанием создания комбинированного лекарственного препарата является повышение безопасности, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения повышенной безопасности (переносимости) комбинированного лекарственного препарата с отдельным действующим веществом (веществами), используя специальное выбранное нежелательное явление (явления) в качестве совместной первичной конечной точки (точек). Другая совместная первичная конечная точка нужна для установления того, что не произошло снижения эффективности по сравнению с введением отдельного действующего вещества (веществ).

68. Для данного вида клинической разработки комбинированных лекарственных препаратов возможны два варианта.

Первый вариант применяется, если действующее вещество добавляется для противодействия или ослабления нежелательных

явлений, вызываемых другим действующим веществом (веществами) комбинированного лекарственного препарата. В этом случае группу сравнения с действующим веществом, добавленным для повышения безопасности, допускается опустить, если доступные *in vitro*, доклинические и (или) фармакодинамические данные свидетельствуют об отсутствии у вещества собственной эффективности при целевом показании.

Второй вариант применяется, если комбинированный лекарственный препарат состоит из доз, которые ниже тех, в которых отдельные действующие вещества зарегистрированы или применяются. При этом сценарии необходимо осуществлять сравнение комбинированного лекарственного препарата с оптимальной дозой отдельных действующих веществ.

Планирование исследований комбинированных лекарственных препаратов, разработанных ввиду нецелесообразности (неэтичности) невключения в состав лекарственного препарата одного из компонентов

69. Если монотерапия не является приемлемым методом лечения (например, для лечения ВИЧ/СПИД и лечения некоторых иных бактериальных и вирусных инфекций монотерапия не является допустимым методом лечения в связи с быстро развивающейся лекарственной устойчивостью возбудителей), то в этих случаях новые комбинированные лекарственные препараты в опорных клинических исследованиях будут изучаться по отношению к сложившейся (принятой) терапии комбинированными лекарственными препаратами.

70. Цель таких клинических исследований заключается в подтверждении для нового комбинированного лекарственного препарата: превосходящей эффективности, или улучшенной

безопасности, или сопоставимой (не меньшей) эффективности (безопасности) по отношению к устоявшейся комбинации (комбинациям). В этом случае новый комбинированный лекарственный препарат может содержать схожее или другое число действующих веществ по сравнению с препаратом сравнения.

#### 5.3.4. Дополнительные требования, предъявляемые к разработке комбинированных лекарственных препаратов нового действующего вещества (веществ)

71. Если любая из описанных выше фиксированных комбинаций содержит одно или более новых соединений (действующих веществ), т.е. соединений (действующих веществ) ранее не разрешенных к медицинскому применению ни в одном из государств-членов в качестве однокомпонентных или комбинированных лекарственных препаратов, и не применявшихся в мировой клинической практике в составе лекарственного препарата, следующие требования к разработке применяются в дополнение к тому, что было упомянуто выше. В фармакокинетическом разделе клинической разработки такого нового действующего вещества необходимо полностью охарактеризовать его абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение, профиль лекарственных взаимодействий (в том числе с другими активными компонентами комбинированного лекарственного препарата) и фармакокинетику у особых популяций пациентов, аналогично требованиям к регистрационному досье любого другого нового действующего вещества. Требуется полная разработка фармакодинамических свойств новых действующих веществ, уделяя особое внимание фармакологическому синергизму с другим действующим веществом (веществами) комбинированного

лекарственного препарата. Кроме того, необходимо оценить риск потенцирования опасений относительно безопасности, например, удлинение интервала QT. Как правило, требуется программа исследований, аналогичная программе исследований необходимой для формирования полного регистрационного досье, включая клинические исследования, подтверждающие эффективность (безопасность) нового действующего вещества в качестве монотерапии спланированные в соответствии с требованиями научных руководств в данной области терапии. 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 в биофармацевтическом эксперименте и фармакодинамических данных у человека) или действующее вещество добавляется для повышения безопасности основного действующего вещества), рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность нового действующего вещества в качестве монотерапии допускается не проводить.

### 5.3.5 Комбинированный лекарственный препарат разработанный как воспроизведенный лекарственный препарат

72. Разработка воспроизведенного лекарственного препарата основывается на подтверждении его биоэквивалентности комбинированному лекарственному препарату сравнения. Ее следует подтвердить в отношении всех действующих веществ комбинированного лекарственного препарата согласно руководствам, указанным в разделе 2 настоящего Руководства. Фармакодинамические исследования и исследования клинической эффективности

(безопасности) для таких лекарственных препаратов не требуются и не должны проводиться как замена неудачно спланированным (выполненным) исследованиям биоэквивалентности. В случае воспроизведенных комбинированных лекарственных препаратов необходимо доказать, что данные клинических исследований, которые получены не только для комбинированного лекарственного препарата сравнения, но и для однокомпонентных лекарственных препаратов сравнения, содержащих изучаемые действующие вещества, могут распространяться на воспроизведенный комбинированный лекарственный препарат. В этом случае может потребоваться установить два вида фармакокинетических связей:

между комбинированным лекарственным препаратом сравнения и однокомпонентными лекарственными препаратами, содержащими изучаемые действующие вещества;

между воспроизведенным комбинированным лекарственным препаратом и комбинированным лекарственным препаратом сравнения.

73. Необходимо представить обоснование, почему «дрейф» биодоступности будет клинически и статистически незначимым и почему первоначальное подтверждение эффективности и безопасности сохраняет клиническую и статистическую значимость для воспроизведенного препарата.

### 5.3.6 Использование связующих исследований в качестве доказательной базы для комбинированных лекарственных препаратов

74. Клинические данные, устанавливающие вклад каждого действующего вещества и положительное соотношение польза-риск нередко получают при комбинированном применении отдельных

однокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих изучаемые действующие вещества. В случае если результаты были получены в процессе сочетанного применения однокомпонентных лекарственных препаратов 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 однокомпонентных лекарственных препаратов. Это необходимо для подтверждения выполнения требований, указанных в абзаце четвертом пункта 35 настоящего Руководства. Эффективный дизайн исследования заключается в сравнении результатов введения «препарата АВ» с результатами введения одновременно комбинации «препарата А» и «препарата В» в виде однокомпонентных лекарственных препаратов. В этом случае биоэквивалентность можно оценить для каждого действующего вещества отдельно, учитывая характеристики однокомпонентного лекарственного препарата (например, высокая вариабельность у лекарственного препарата, узкий терапевтический диапазон), классификацию его действующего вещества по биофармацевтической классификационной системе, соответствующий режим взятия образцов и механизм высвобождения действующего вещества (поскольку требования к изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным и модифицированным высвобождением различаются).

75. В случае разного интервала или времени дозирования по сравнению с отдельными действующими веществами, могут потребоваться дополнительные данные (раздел 5.3.1 настоящего Руководства).

76. Подтверждение сходства (подобия) показателей фармакокинетики допускается не проводить, если все опорные клинические данные, описанные в разделах 5.3.1. и 5.3.3. настоящего Руководства, обосновывающие комбинированное применение, получены для комбинированного лекарственного препарата с составом, предназначенным для обращения на рынке лекарственных средств.

77. Если действующие вещества комбинированного лекарственного препарата не создают системной экспозиции, необходимо учитывать положения руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, биоэквивалентности липосомальных препаратов, биоэквивалентности кортикостероидов для местного применения в дерматологии, утверждаемого Комиссией.

---