

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО

по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых

I. Общие положения

1. В настоящем Руководстве рассматриваются общие требования к клинической документации для ингаляционных лекарственных форм, подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности между двумя лекарственными препаратами для ингаляций, содержащими одно действующее вещество или комбинированными препаратами, применяемыми для контроля течения и лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых.

2. В настоящем Руководстве описаны требования к клиническим исследованиям лекарственных препаратов для ингаляций применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых (далее – лекарственные препараты для ингаляций). Настоящее Руководство связано со всеми документами по диагностике, терапии и контролю бронхиальной астмы государств – членов Евразийского экономического союза (далее –

государства-члены), а также документами, затрагивающими проведение клинических исследований лекарственных препаратов Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия).

3. Целью настоящего Руководства является описание принципов и подходов к проведению клинических исследований в рамках подтверждения терапевтической эквивалентности между двумя лекарственными препаратами для ингаляций, используемыми для контроля течения заболевания и лечения взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой и (или) хронической обструктивной болезнью легких, а также детей и подростков, страдающих бронхиальной астмой.

4. В настоящем Руководстве приводятся указания по подготовке клинической документации исходя из характеристик ингаляционного устройства лекарственного препарата для ингаляций. При этом в настоящем Руководстве не рассматриваются иные вопросы подготовки клинической документации на лекарственный препарат для ингаляций.

5. Важным аспектом, влияющим на клиническую разработку лекарственного препарата для ингаляций является знание характеристик, оцененных *in vitro*, в том числе особенности распределения частиц лекарственного препарата для ингаляций в зависимости от потока.

6. Настоящее Руководство применяется в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, которые могут быть классифицированы в следующие группы, в зависимости от устройства введения:

а) дозирующие ингаляторы под давлением:

аэрозольные дозирующие ингаляторы не активируемые дыханием (стандартные аэрозольные дозирующие ингаляторы);

аэрозольные дозирующие ингаляторы активируемые дыханием;
аэрозольные дозирующие ингаляторы со спейсерами или
удерживающими камерами;

неаэрозольные дозирующие ингаляторы;

б) дозирующие ингаляторы не под давлением:

порошковые ингаляторы с дозирующим устройством;

порошковые ингаляторы предварительно дозированные;

в) недозированные ингаляторы:

растворы и суспензии для ингаляций.

II. Определения

7. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«активируемые дыханием ингаляторы» – управляемые вдохом дозирующие ингаляторы, в которых для выпуска дозы лекарственного препарата пациент должен создать инспираторный поток, достигающий определенного минимального значения (точки активации);

«анализ чувствительности» – метод оценки возможности выявления ожидаемого различия между эффективным лечением и менее эффективным или неэффективным лечением на основе клинического исследования;

«доставленная доза» – количество действующего вещества лекарственного препарата, которое получает пациент с дозой, выходящей из мундштука ингаляционного устройства;

«изучение однократной дозы» – изучение действия однократного назначения дозы каждого лекарственного препарата в клиническом исследовании;

«кнемометрия» – измерение скорости роста костей голени;

«легочное распределение» – количество действующего вещества, поступающее в дыхательные пути (за исключением ротовой полости и глотки);

«линейность дозы» – представление зависимости действия лекарственного препарата от дозы, описываемое функцией вида $f(x) = ax + b$, где a и b числовые коэффициенты;

«максимальный ответ (для объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁))» – увеличение объема форсированного выдоха, по меньшей мере на 12 или 15 % (в зависимости от целей исследования) от его первоначальных значений;

«начало действия (для объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁))» – увеличение объема форсированного выдоха спустя определенный промежуток времени, выраженное в абсолютных или относительных единицах в одном из следующих видов:

увеличение ОФВ₁ на 200 мл от исходного уровня у пациента;

время от момента ингаляции и до 50% максимального ответа показателя ОФВ₁ на ингаляцию;

процент максимального ответа показателя ОФВ₁, достигаемый за заданное время (5 или 10 минут от исходного уровня ОФВ₁), в случае если максимальный прирост ОФВ₁ у пациента составляет не менее 15%;

«относительная активность» – активность исследуемого лекарственного препарата по отношению к референтному лекарственному препарату. Определяется, как доза исследуемого лекарственного препарата, которая воспроизводит такой же биологический ответ как единичная доза референтного лекарственного препарата (сравнительные результаты для различных доз);

«продолжительность эффекта» – время, за которое $ОФВ_1$ (или иной измеряемый показатель) возвращается к исходному состоянию не менее, чем на 80 – 90 % от максимально достигнутого эффекта;

«терапевтическая эквивалентность» – отсутствие клинически значимых различий в профиле эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата;

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, установленных Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 и Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов».

III. Общие требования к оценке ингаляционных устройств и видов исследований

8. Дозирующие ингаляторы под давлением и дозирующие ингаляторы не под давлением, порошковые ингаляторы и небулайзеры имеют различные легочные модели распределения (депозиции) (deposition), зависимые от потока. Предпочтения пациентов в применении этих устройств различаются. Ниже приведены некоторые общие требования к их оценке *in vitro* и к клинической документации.

1. Аэрозольные дозирующие ингаляторы

Аэрозольные дозирующие ингаляторы не активируемые дыханием
(стандартные аэрозольные дозирующие ингаляторы)

9. Неуправляемые дыханием дозирующие ингаляторы под давлением (pMDI) содержат различные пропелленты и другие вспомогательные вещества, а также могут использовать различные системы доставки, что может привести к различным клиническим исходам. Стандартный неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением требует координации вдоха с приведением в действие ингалятора; управляемые дыханием устройства и использование спейсеров с неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением уменьшают потребность в такой синхронизации. Все неуправляемые дыханием дозирующие ингаляторы под давлением должны позволять пациенту применять спейсеры во время ингаляции. Если лекарственный препарат для ингаляций предназначен для педиатрической популяции, то во время фармацевтической разработки следует предусмотреть возможность применения совместно с ним спейсера. Соответствующие данные по использованию конкретного спейсера с неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением, содержащего определенное действующее вещество или комбинацию действующих веществ, должны быть включены в регистрационное досье лекарственного препарата для ингаляций.

Активируемые дыханием дозирующие ингаляторы

10. Для работы управляемого дыханием ингалятора (ВОИ) требуется определенная минимальная пиковая скорость вдоха (ПСВ). Если минимальная пиковая скорость вдоха не может быть достигнута пациентом, применение ингалятора будет неэффективным. Таким образом, клиническая программа должна включать в себя соответствующие данные относительно минимальной пиковой скорости

вдоха, необходимого для приведения в действие управляемого дыханием ингалятора (эти данные могут быть получены при использовании ингаляционного устройства с плацебо) и описание тех групп пациентов, которые, как правило, будут в состоянии выполнить вдох, обеспечивающий достаточную минимальную пиковую скорость вдоха для приведения в действие ингаляционного устройства, и тех групп пациентов, у которых могут быть проблемы (например, у пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей, у пациентов с приступом бронхиальной астмы, маленьких детей и т. д.).

Подходящая популяция пациентов должна быть надлежащим образом обследована и четко определена для того, чтобы препарат использовался соответствующими группами пациентов только по показаниям. В качестве препарата сравнения для управляемого дыханием ингалятора может быть использован соответствующий неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением.

11. Если ингаляторы имеют два способа приведения в действие (способа активации): ручное и управление дыханием, то пациенты, применяющие эти ингаляторы, нуждаются в специальном объяснении способа их применения в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше). Для таких ингаляторов в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) также следует приводить информацию о том, как распознать неэффективно выполненные ингаляции и в каких случаях возможен переход от одного способа приведения ингалятора в действие к другому. Эти два способа приведения ингалятора в действие должны быть сопоставлены с использованием параметров, описанных в разделе IV настоящего Руководства, чтобы определить, есть ли необходимость в отдельных клинических данных для обоснования каждого метода ингаляции.

Спейсеры и удерживающие камеры

12. Эффективные спейсеры облегчают ингаляцию через неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением и уменьшают количество действующего вещества, осаждающегося в полости рта и глотке, а затем проглатываемого. Использование спейсера рекомендуется для всех пациентов, особенно для тех, которые испытывают затруднения в координации вдоха и приведения в действие неуправляемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением (например, дети и пожилые люди), а также для пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

13. Спейсеры обычно увеличивают легочное распределение препарата. Однако конкретный спейсер может использоваться по-разному с различными действующими веществами, и аналогичным образом, конкретное действующее вещество в конкретном неуправляемом дыханием дозирующим ингалятором под давлением может иметь разные варианты распределения при вдыхании через отличающиеся по техническим характеристикам спейсеры. Распределение действующего вещества в дыхательных путях и клинический ответ пациента на введение лекарственного вещества не могут считаться эквивалентными, если используется другой спейсер или если другой неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением используется с тем же самым спейсером. Разработка неуправляемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением всегда должна включать тестирование, по крайней мере, одного конкретного спейсера для использования с конкретным неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением, содержащим

определенное действующее вещество. Этот спейсер должен быть подходящим для целевой популяции пациентов.

14. Функциональные характеристики спейсера будут зависеть от объема и материала удерживающей камеры, электростатических свойств внутренней поверхности камеры и способа применения устройства. Тестирование *in vitro* следует проводить при подготовке спейсера и настройке устройства на клиническое применение (что может повлиять на реализацию эффекта лекарственного препарата). Например, если инструкции производителя спейсера или удерживающей камеры (*holding chambers*) включают режим очистки в ходе применения (еженедельная очистка), необходимо провести определение респирабельной фракции до и после очистки спейсера или удерживающей камеры. Определение респирабельной фракции допускается модифицировать с целью имитации использования спейсера или удерживающей камеры пациентом (например, временная задержка дыхания между приведением устройства в действие и вдохом, обычное дыхание).

15. Когда все данные в программе разработки получены на препарате, вводимом неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением в комбинации с одним или несколькими отличающимися спейсерами, заключение по эффективности может быть сделано только для конкретных, изученных условий (конкретных неуправляемых дыханием дозирующим ингалятором под давлением и спейсера (спейсеров)).

16. Если препарат будет применяться со спейсером или без спейсера, то это должно быть подтверждено соответствующими исследованиями *in vitro* или *in vitro* и клиническими данными. Если эти данные не соответствуют критериям, описанным в разделе IV

настоящего Руководства, будут необходимы клинические данные, охватывающие соответствующие группы пациентов (например, дети, пациенты, получающие ингаляционные глюкокортикостероиды), для того, чтобы исследовать влияние спейсера на эффективность и безопасность.

17. Если нет конкретных рекомендаций по использованию конкретного спейсера, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата, исследуемый лекарственный препарат для ингаляций, используемый со спейсером и без спейсера должен быть сопоставим с референтным лекарственным препаратом для ингаляций, используемым без спейсера. Если в общей характеристике лекарственного препарата для референтного препарата назван конкретный спейсер, то референтный препарат следует использовать вместе с таким спейсером, как указано в общей характеристике лекарственного препарата.

18. Если спейсер может быть впоследствии заменен альтернативным спейсером, должны быть представлены соответствующие данные исследований *in vitro*, или исследований *in vitro* и клинических исследований. В этом случае использование исключительно фармакопейных методик без учета клинически значимых факторов, таких как обычное дыхание и время задержки дыхания не является приемлемым. Если при сравнительном исследовании *in vitro* использованный валидированный метод не подтверждает эквивалентность может требоваться клиническая программа исследований. Клиническая программа должна включать в себя оценку системной безопасности путем исследования эквивалентности на основе фармакокинетических или фармакодинамических данных. С целью оценки безопасности должна

быть изучена максимальная рекомендуемая доза в рамках исследования фармакодинамической эквивалентности.

19. Надлежащим образом исследованный спейсер должен быть специально указан в инструкции по медицинскому применению препарата и упаковке.

20. Если неуправляемый дыханием (обычный) дозирующий ингалятор под давлением может использоваться у детей, в процессе его разработки должно быть предусмотрено использование ингалятора вместе со спейсером (спейсерами) определенной конструкции, указываемой в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше), а также на упаковке лекарственного препарата для ингаляций (далее – в информации о препарате). Для неуправляемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением всегда должно быть предусмотрено использование спейсера определенной конструкции. Если неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением предназначен исключительно для применения у детской популяции (и не предназначен для использования у взрослых) он должен быть снабжен спейсером, допускающим применение как с лицевой маской, так и без нее. Такой спейсер должен подходить для использования у соответствующих возрастных групп педиатрической популяции.

2. Дозирующие ингаляторы не под давлением

21. Дозирующие ингаляторы не под давлением являются портативными дозирующими устройствами, активируемыми нажатием, и представляющими собой резервуар, содержащий водный раствор, суспензию или эмульсию, обеспечивающими одну дозу в одно или несколько приведений в действие (нажатие). В дозирующих

ингаляторах не под давлением, скорость струи низкая, поэтому ингаляционный маневр занимает больше времени, чем для неуправляемых дыханием дозирующих ингаляторов под давлением (без использования спейсера) и для порошковых ингаляторов.

22. Чтобы доставить достаточное количество действующего вещества, пациент должен вдыхать определенный объем аэрозоля. У всех пациентов, особенно у лиц с ограниченными ингаляционными возможностями (например, дети) должно быть подтверждено, что объем, необходимый для получения желаемого клинического эффекта не превышает ингаляционных способностей пациента.

3. Растворы и суспензии для ингаляций

23. При определенных обстоятельствах (например, у младенцев и детей младшего возраста, тяжелобольных, пожилых людей, инвалидов) ингаляция лекарственных средств через систему небулайзера является вариантом лечения для пациентов, страдающих бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. В настоящее время доступны струйные, ультразвуковые, вибрационно-сетчатые небулайзерные системы, которые могут быть приобретены пациентом отдельно от растворов и суспензий, содержащих действующие вещества для ингаляции.

24. В рамках обычного клинического применения лекарственные препараты для ингаляций могут ингалироваться через любую доступную небулайзерную систему, которая может отличаться от стандартизированной системы использованной при разработке такого лекарственного препарата. Различия в доставляемом объеме аэрозоля между разными небулайзерными системами являются значительными. Лекарственное средство, разработанное для ингалирования через

небулайзерную систему, должно иметь установленные характеристики ингаляции лекарственного препарата через доступную на рынке небулайзерную систему и стандартизированную небулайзерную систему. При установлении характеристик ингаляции лекарственного препарата следует исследовать репрезентативные небулайзерные системы для струйных, ультразвуковых и вибрационно-сетчатых небулайзеров. Используемая небулайзерная система должна быть описана в программе разработки с указанием:

- вида небулайзера;
- выбора несущего газа;
- давления несущего газа;
- скорости потока несущего газа;
- номинального объема заполнения небулайзера;
- времени ингаляции (распыления);
- остаточного объема раствора;
- входящих в комплект аксессуаров.

25. Небулайзерная система (системы), исследуемая в ходе программы разработки препарата, должна быть описана в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше). В информацию о препарате должны быть включены предупреждения:

об отсутствии информации относительно поступления и распределения лекарственного препарата для ингаляций в легких при использовании небулайзерных систем, которые не были изучены в программе разработки;

о том, что использование альтернативной (непроверенной) небулайзерной системы может привести к изменению распределения активного вещества в легких, что в свою очередь, может привести к

изменению эффективности и безопасности препарата и к необходимости изменения выбранной для лечения дозы.

Если исследуемый лекарственный препарат для ингаляций был оценен с несколькими видами небулайзерных систем, то по результатам проведенных исследований в информации о таком препарате должно быть четко указано, влияет ли отрицательно какой-либо из видов небулайзерных систем на эффективность лечения по сравнению с эффективностью при применении других небулайзерных систем.

Если лекарственный препарат в форме раствора для ингаляций имеет качественный и количественный состав такой же, как и у референтного препарата, необходимость в его клинических исследованиях отсутствует.

26. Терапевтическая эквивалентность суспензий для ингаляций, применяемых с помощью небулайзера, должна быть продемонстрирована путем проведения исследований *in vivo*, если не предусмотрено обоснование использования других видов исследований с целью демонстрации эквивалентности.

4. Порошковые ингаляторы

27. Порошковые ингаляторы (DPI) как с использованием резервуара и дозирующего механизма, так и с предварительно распределенной дозой показывают высокий уровень зависимости параметров распределения от воздушного потока при сравнении с неуправляемым дыханием дозирующими ингалятором под давлением и неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором не под давлением. Поэтому должна быть представлена характеристика скорости потока в популяциях пациентов, для которых будет предназначаться порошковый ингалятор.

28. Регистрационное досье всех видов порошковых ингаляторов должно включать в себя достаточное количество данных *in vitro*, включая описание характеристики легочного распределения препарата в пределах клинически значимых перепадов давления и ограничений воздушного потока.

29. Если у исследуемого порошкового ингалятора установлена высокая зависимость от скорости потока (эффективность препарата в значительной степени зависит от скорости потока во время использования) тогда как у референтного препарата установлена низкая зависимость от скорости потока (скорость потока во время использования препарата не оказывает значительного влияния на его эффективность), то в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению в разделе «Показания к применению» должны быть указаны в качестве целевых популяций только изученные группы пациентов. Экстраполяция на другие группы пациентов, отличные от исследованных популяций, не допускается.

30. Для всех видов порошковых ингаляторов должна быть четко определена популяция пациентов, у которых такой ингалятор может быть использован (то есть пациенты, которые могут генерировать достаточную минимальную пиковую скорость вдоха для применения препарата),

31. Использование при клинических исследованиях в качестве референтного препарата порошковых ингаляторов у которых установлена высокая зависимость от скорости потока не позволяет сделать заключение по результатам клинического исследования о терапевтической эквивалентности изучаемых лекарственных препаратов, если характеристики распределения и скорости потока порошковых ингаляторов на вдохе не стандартизированы. Поэтому

эквивалентность таких видов порошковых ингаляторов должна быть установлена по ряду инспираторных показателей (зависимости падения давления от скорости потока), с участием популяций пациентов, которые указаны в общей характеристике лекарственного препарата для референтного препарата.

5. Исследование нескольких доз лекарственного средства

32. Линейность дозы должна быть исследована *in vitro*, как для исследуемого, так и для референтного лекарственных препаратов для ингаляций во всех предложенных дозировках.

33. Если линейность дозы подтверждена при исследовании *in vitro* различных доз одного известного действующего вещества, то достаточно установить клиническую терапевтическую эквивалентность только с одной дозировкой этого действующего вещества. Как правило, целесообразно изучать самую низкую дозировку из имеющейся линейки доз, чтобы повысить чувствительность исследования. Если линейность всех предложенных доз лекарственного средства устанавливается для тестируемого лекарственного препарата, но отсутствует у референтного лекарственного препарата, то эти два лекарственных препарата не могут считаться терапевтически эквивалентными. В этом случае исследуемый препарат должен быть модифицирован таким образом, чтобы он совпадал с референтным препаратом с точки зрения нелинейности доз (тогда его можно будет считать терапевтически эквивалентным), или терапевтическая эквивалентность исследуемого лекарственного препарата референтному лекарственному препарату должна быть установлена для более чем одной дозы исследуемого лекарственного препарата (в наихудшем случае – со всеми дозами исследуемого лекарственного препарата, в зависимости от того, какая доза не

совпадает в отношении линейности с дозой референтного лекарственного препарата).

Если разрабатывается дополнительная доза лекарственного препарата, то для нее необходимо подтвердить приемлемое соотношение «польза – риск».

Выбор референтного препарата должен быть обоснован. В качестве референтного следует выбирать оригинальный лекарственный препарат если этот препарат имеется в наличии.

6. Новые пропелленты и вспомогательные вещества

34. Если вводятся новый пропеллент, вспомогательное вещество или комбинация вспомогательных веществ, то в дополнение к стандартной токсикологической и доклинической программам исследований должно быть изучено их возможное влияние на клиническую эффективность и безопасность. Могут быть необходимы расширенные данные о безопасности. Нужно оценить местную переносимость и искать доказательства повышенной бронхиальной раздражительности или парадоксального бронхоспазма. Может понадобиться оценка любого воздействия, которое новый пропеллент или вспомогательное вещество может оказывать на мукоцилиарный клиренс.

IV. Фармацевтические свойства лекарственных препаратов для ингаляций и необходимость выполнения клинической программы исследований

1. Новое действующее вещество

35. Препараты, включающие новое действующее вещество, должны пройти полную программу разработки независимо от типа устройства, из которого ингалируется это новое действующее вещество.

2. Известное действующее вещество

36. В рамках ускоренной экспертизы должна быть подтверждена терапевтическая эквивалентность для воспроизведенных лекарственных препаратов для ингаляций. В некоторых случаях, использование только сравнительных данных *in vitro*, полученных с помощью стандартных методов (таких как многоступенчатый каскадный импактор (импинжер)), может считаться приемлемым если препарат удовлетворяет всем представленным критериям (в сравнении с референтным препаратом):

препарат содержит тоже активное вещество (ту же соль, эфир, гидрат или раствор и т. д.);

лекарственная форма идентична (например, неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением, неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор без давления, порошковый ингалятор и т. д.);

действующее вещество в твердом состоянии (порошок, суспензия): любые различия в кристаллической структуре и (или) полиморфной форме не должны влиять на характеристики растворения и функциональные характеристики препарата или распределение аэрозольных частиц;

любые качественные и (или) количественные различия во вспомогательных веществах не должны влиять на характеристики, определяющие эффективность препарата (такие как однородность доставленной дозы и т. д.), свойства аэрозольных частиц (такие как

гигроскопичность, динамика и геометрия струи) и (или) должны быть сходными по воздействию ингаляции на пациента (распределение размера частиц в ротовой полости и горле, влияющие на субъективные ощущения пациента в ротовой полости (горле), или «охлаждающий фреоновый» эффект);

любые качественные и (или) количественные различия во вспомогательных веществах не должны менять профиль безопасности препарата;

объем ингаляции через дозирующее устройство, позволяющий доставить необходимое количество действующего вещества в легкие, должен быть сопоставимым (отличия в пределах $\pm 15\%$);

метод применения ингаляционного дозирующего устройства для исследуемого и референтного препаратов с целью высвобождения необходимого количества действующего вещества должен быть сходным;

ингаляционное устройство должно обеспечивать одинаковое сопротивление воздушному потоку (отличия в пределах $\pm 15\%$);

количество доставленной дозы должна быть одинаковой (отличия в пределах $\pm 15\%$).

37. Следует обеспечить получение полного объема данных распределения частиц по размеру для отдельных ступеней (каскадов) (stages) валидированным методом с применением многоступенчатого импактора (импинжера). Если не обосновано иное, должны быть получены сравнительные данные *in vitro* зависимости скорости потока от диапазона потоковых скоростей. Этот диапазон необходимо обосновать по отношению к целевой популяции пациентов. Должна быть оценена характеристика распределения этого показателя в данной популяции пациентов (минимальное значение (например,

10-й процентиль), медиана и максимальное значение (например, 90-й процентиль)).

38. Эффективность и безопасность лекарственного средства будут зависеть от количества действующего вещества, достигшего легких, и от характера распределения. Кроме того, на безопасность также будет оказывать влияние скорость и степень системной абсорбции из желудочно-кишечного тракта (т. е. проглоченная фракция). Поэтому сравнение *in vitro* должно быть выполнено для ступеней, которые отражают массу тонкодисперсных частиц, а также верхних ступеней импактора (импинжера), которые связаны с эффективностью и безопасностью *in vivo* лекарственного средства, если не обосновано иное.

39. Сравнение должно проводиться по ступеням импактора или обоснованной группе ступеней. По крайней мере, оценивается 4 ступени. Обоснование должно строиться на предполагаемых уровнях распределения в легких. Должны быть протестированы как минимум 3 последовательных пробы исследуемого препарата и 3 последовательных пробы референтного препарата. Максимально допускаемые различия при исследовании *in vitro* должны быть указаны и обоснованы (стандартным уровнем приемлемости различий является ± 15 % различия).

40. Для ступени импактора или обоснованной группы ступеней должны быть рассчитаны 90 % доверительные интервалы для наблюдаемых *in vitro* различий.

41. Заключение об эквивалентности лекарственных препаратов по результатам исследований может быть принято только в случае, если эти результаты соответствуют максимально допустимым различиям, которые указаны и обоснованы в заранее утвержденном протоколе

исследования. Если препарат не удовлетворяет всем перечисленным в настоящем разделе *in vitro* критериям эквивалентности, для подтверждения эквивалентности должны быть выполнены исследования в условиях *in vivo*.

V. Клиническая разработка лекарственных препаратов для ингаляций

1. Легочное распределение

42. Исследования легочного распределения изучают степень и характер распределения ингалированного действующего вещества.

43. Вспомогательные вещества, устройства или различные характеристики аэрозоля ингаляционных препаратов, могут оказывать значительное влияние на легочное распределение и обладать значимым влиянием на эффективность и безопасность. В случае, если изучаемый препарат не подтверждает эквивалентность референтному препарату на основании данных *in vitro*, одним из способов подтверждения эквивалентной эффективности может быть сравнение легочного распределения.

44. Исследования легочного распределения выполняются в виде двойных слепых перекрестных исследований и должны быть осуществлены с использованием клинически значимой дозы препарата, которая может быть определена по данным *in vitro*. Эти исследования должны быть выполнены в целевой популяции пациентов.

45. Легочное распределение может быть исследовано путем проведения фармакокинетических или визуализационных исследований.

46. Несмотря на то, что при фармакокинетических исследованиях получают косвенные данные о распределении лекарственного

препарата путем анализа его концентрации в плазме или моче, такие исследования более предпочтительны, поскольку фармакокинетические исследования:

просты в выполнении;

безопасны, ввиду отсутствия облучения субъектов исследования;

позволяют избежать риска изменения состава и самой лекарственной формы лекарственного препарата в процессе нанесения радиоактивной метки;

позволяют легко подтвердить наличие линейной зависимости «доза – ответ».

47. Исследования фармакокинетики оценивают общее системное воздействие (для оценки безопасности), а легочная абсорбция (для оценки легочного распределения и эффективности) может быть отделена от желудочно-кишечной абсорбции. Фармакокинетические исследования могут учитывать действующее вещество, выделяемое путем мукоцилиарного клиренса.

48. Среди недостатков фармакокинетических исследований необходимо отметить невозможность дифференцированного изучения распределения действующего вещества в различных зонах легких после ингаляции. Кроме того, в некоторых случаях плазменные (мочевые) концентрации не поддаются оценке или находятся вблизи нижнего предела количественного определения, таким образом, эти результаты могут быть высоковариабельными.

49. В некоторых случаях эквивалентное легочное распределение, подтвержденное фармакокинетическими исследованиями в сочетании с данными по безопасности (например, данные из фармакокинетического исследования в рамках изучения фармакологической безопасности) может рассматриваться в качестве достаточного обоснования

терапевтической эквивалентности, если это оправдано. Терапевтическая эквивалентность должна быть доказана с помощью соответствующих фармакодинамических и (или) клинических исследований.

50. Эквивалентное легочное распределение, установленное путем визуализационных исследований, может рассматриваться в качестве подтверждающих данных для оценки терапевтической эквивалентности в рамках изучения эффективности лекарственных препаратов.

51. Если эквивалентное легочное распределение подтверждено при проведении визуализационных исследований, это должно сопровождаться соответствующими фармакокинетическими исследованиями или соответствующими клиническими исследованиями для оценки терапевтической эффективности.

52. Если для оценки терапевтической эффективности взамен фармакокинетических используются визуализационные исследования, то проведение этих исследований должно быть обосновано заявителем.

53. У взрослых исследования легочного распределения (когда это возможно) и исследования *in vitro* характеристик действующего вещества, сравнивающие новый препарат с референтным, должны быть оценены до проведения терапевтических исследований эквивалентности.

54. Для детей исследования легочного распределения не приемлемы. Фармакокинетические исследования в качестве суррогата для определения эффективности лишь косвенно характеризуют эффективность, они увеличивают фармакологическую нагрузку на организм ребенка и не имеют достаточных преимуществ перед фармакодинамическими и (или) клиническими исследованиями по оценке терапевтической эквивалентности. Визуализационные исследования для детей также не подходят.

Фармакокинетические исследования

55. Фармакокинетическое исследование, предназначенное для оценки легочного распределения, позволяет исключить поглощение действующего вещества из желудочно-кишечного тракта (например, блокада активированным углем).

56. Фармакокинетическое исследование может быть использовано не только для определения легочного распределения, но также для исследования системной безопасности. При изучении системной безопасности необходимо измерять общую системную экспозицию у целевой популяции пациентов, в связи с чем исследование должно предусматривать определение количества действующего вещества, абсорбированного из легких и желудочно-кишечного тракта.

57. Для веществ с незначительной желудочно-кишечной абсорбцией является допустимым, что фармакокинетическое исследование, предназначенное для изучения легочного распределения, может быть достаточным для оценки терапевтической эквивалентности.

58. В соответствии с общепринятыми стандартными методами оценки биоэквивалентности следует сравнить максимальную концентрацию (C_{\max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и время до достижения максимальной концентрации (T_{\max}).

59. Эквивалентное легочное распределение и эквивалентная системная безопасность двух лекарственных препаратов для ингаляций могут быть подтверждены, если 90 % доверительный интервал для каждого параметра лежит в пределах диапазона от 0,8000 до 1,2500. Однако, в некоторых случаях, например, для активных веществ с узким терапевтическим окном, 90 % доверительный интервал может потребовать более жесткие ограничения при оценке системной

безопасности. С другой стороны, для препаратов с высокой вариабельностью допустимо расширение приемлемого диапазона для C_{\max} от 0,7500 до 1,3300.

60. Если фармакокинетические исследования проводятся у детей, то для оценки системной безопасности концентрация действующего вещества должна быть измерена в плазме.

Визуализационные исследования

61. Региональное количественное определение легочного распределения двух препаратов может быть осуществлено путем измерения радиоактивности в различных сегментах легких. Могут быть использованы двумерные сцинтиграфические методы. Должно быть измерено как общее легочное распределение препарата, так и удельное распределение в центральной, средней и периферической зоне легких, ротоглотке, мундштуке, актуаторе (пусковом механизме) и фильтре выдоха. Эквивалентное легочное распределение двух препаратов может быть подтверждено, если 90 % доверительный интервал радиоактивности в каждой области находится в пределах диапазона от 0,8000 до 1,2500. Должно быть гарантировано, что радиоизотопная метка ингаляционных препаратов оказывает лишь незначительное влияние на характеристики распределения.

2. Фармакодинамические исследования

Общие вопросы подтверждения терапевтической эквивалентности

62. Терапевтическая эквивалентность определяется как эквивалентная эффективность и безопасность нового ингаляционного

препарата, заявленного на регистрацию, при его сравнении с соответствующим референтным препаратом. Если эквивалентность исследуемого препарата не удалось установить в исследованиях *in vitro* в соответствии с критериями указанными в подразделе 2 раздела IV настоящего Руководства, и эквивалентность однозначно не установлена в исследовании легочного распределения и оценки системной безопасности, описанного в подразделе 1 раздела V настоящего Руководства то терапевтическая эквивалентность должна быть подтверждена сравнением исследуемого лекарственного препарата для ингаляций с референтным лекарственным препаратом для ингаляций в рамках проведения клинического исследования с валидированным дизайном.

63. Основываясь на различных способах ингаляции, применимых для различных ингаляционных устройств, при оценке терапевтической эквивалентности рекомендовано по возможности, чтобы исследуемый и референтный препараты ингалировались с применением одинаковых ингаляционных устройств (например, как исследуемый, так и референтный препарат должны быть введены с помощью неуправляемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением или оба должны быть применены посредством порошкового ингалятора).

64. Если клинические исследования необходимы, и референтный препарат имеет зарегистрированное показание, которое включает в себя как бронхиальную астму так и хроническую обструктивную болезнь легких, исследования терапевтической эквивалентности могут потребоваться лишь для одной популяции пациентов. Такие исследования, как правило, легче проводить у пациентов с астмой. То есть, если установлена терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата референтному препарату (в отношении

как эффективности так и безопасности) по одному клиническому показанию (бронхиальной астме), то для экстраполяции этих результатов на все показания референтного препарата и применения воспроизведенного препарата у всех групп пациентов необходимо представить сравнительные данные в исследованиях *in vitro*, подтверждающих сопоставимое распределение частиц по размерам (раздел 4.2 настоящего Руководства) в диапазоне скоростей потока и перепада давления для исследуемого и референтного препарата.

Требования к клиническим исследованиям у пациентов с бронхиальной астмой

65. Два типа фармакодинамических исследований обеспечивают получение приемлемых для оценки результатов исследования эквивалентности – исследования бронходилатации (оценки улучшения функции дыхательных путей) и бронхопротективные исследования (исследование влияния на гиперреактивность бронхов). В целях выполнения требований, предъявляемых к сравнительной эффективности, можно провести первое, второе или обе указанные разновидности исследования. Независимо от типа (исследование бронходилатации или бронхопротективное исследование), исследование должно проводиться у пациентов с бронхиальной астмой, у которых сохранена обратимость функции дыхательных путей.

66. У взрослых обратимость функции дыхательных путей оценивается измерением $ОФВ_1$ с подтверждением прироста (улучшения) $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл через 15 минут после ингаляции соответствующего короткодействующего β_2 -агониста (SABA);

67. У детей 6 лет и старше обратимость функции дыхательных путей оценивают путем измерения $ОФВ_1$ с подтверждением улучшения $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ через 15 минут после ингаляции соответствующего короткодействующего β_2 -агониста;

68. У детей в возрасте 5 лет и младше спирометрия выполнима, при условии, что ребенок старше 3 лет, однако, при этом, лучшими показателями для контроля, по сравнению с $ОФВ_1$ являются показатели $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ (для обоснования их применения в каждой возрастной группе необходимо привести обзор литературы, особенно в части выбора критериев приемлемости для изучаемых показателей, способов регистрации этих показателей и воспроизводимости результатов). Диагностика бронхиальной астмы в младшей возрастной группе затруднена и должна основываться на клинической оценке, оценке симптомов и данных физикального осмотра. Проводимое клиническое исследование должно обладать достаточной чувствительностью, чтобы обнаружить различия между двумя сравниваемыми препаратами и иметь возможность зафиксировать клинически значимые различия, которые могут быть между этими двумя препаратами. Таким образом, в исследование должны быть включены пациенты, способные показать клинически значимый ответ на лечение.

69. Относительная активность определяемая как отношение активности исследуемого препарата к активности референтного препарата и является одним из способов получения итоговой оценки кривых зависимости «доза – ответ» для исследуемого и референтного препаратов.

70. Другой подход, который может быть использован – подтверждение эквивалентности, как минимум, для двух доз по фармакодинамической конечной точке.

71. Для каждого из этих подходов, минимальным требованием является наличие у исследования необходимой аналитической чувствительности. Для доказательства аналитической чувствительности исследования необходимо изучить, по крайней мере, две ненулевые дозы лекарственного препарата и подтвердить, что величина ответа на один уровень дозы превосходит величину ответа на уровень меньшей дозы. При этом следует изучать более одной дозы для исследуемого и для референтного лекарственных препаратов для ингаляций, если не обоснован иной подход.

72. Необходимо изучить дозы на крутом участке кривой зависимости «доза – ответ». Если выбрана слишком низкая доза на кривой зависимости «доза – ответ» то подтверждение эквивалентности между двумя препаратами не является убедительным, поскольку эта доза может быть субтерапевтической. В равной степени, если включена доза в верхней части кривой зависимости «доза – ответ», то подобные или близкие эффекты будут характерны для доз, более высоких, чем изученные, и, следовательно, продемонстрированная эквивалентность на этой дозе также будет неубедительна.

73. Эквивалентность безопасности необходимо подтвердить, изучив эквивалентность на основании фармакокинетических данных, соответствующих сердечно-сосудистых, биохимических и физиологических параметров, а также мониторинга нежелательных явлений.

74. При оценке безопасности с помощью фармакодинамических параметров необходимо вводить максимальную рекомендуемую дозу.

Вместе с тем оценку безопасности необходимо также предусматривать в исследованиях эффективности, независимо от изучаемой дозы. Продолжительность исследования безопасности зависит от терапевтического класса изучаемого действующего вещества.

75. Два препарата будут признаны эквивалентными, если полностью выполняются следующие критерии:

для эффективности: сравнение препаратов должно быть выполнено двумя способами: первый – вычисление относительной активности, второй – оценка влияния исследуемого и референтного препаратов в каждой изученной дозе на клиническую конечную точку. В отчете об оценке эквивалентности должны быть представлены результаты, полученные обоими способами. Для каждого из этих способов наблюдаемые доверительные интервалы сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций, должны находиться в пределах выбранных границ эквивалентности, чтобы позволить сделать заключение об эквивалентности. Для каждого из этих способов выбранные границы эквивалентности должны быть заранее установлены и надлежащим образом обоснованы в протоколе исследования. При этом границы эквивалентности для относительной активности должны находиться как минимум полностью в пределах интервала 0,67 до 1,5;

для безопасности: эквивалентность для системной экспозиции должна быть подтверждена (если это возможно) с помощью фармакокинетических исследований безопасности (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства). В противном случае должна быть подтверждена эквивалентность в отношении соответствующих фармакодинамических переменных безопасности. Не должно быть никаких признаков того, что исследуемый лекарственный препарат для

ингаляций хуже референтного лекарственного препарата для ингаляций в отношении изменений жизненно важных признаков, биохимических показателей и частоты нежелательных явлений.

Бронходилатационные исследования (исследования улучшения функции дыхательных путей)

76. Эквивалентная терапевтическая эффективность может быть исследована путем измерения бронходилатационного (бронхолитического) эффекта исследуемого и референтного препаратов с помощью соответствующих первичных и вторичных конечных точек. Продолжительность исследования и выбор первичных и вторичных конечных точек зависят от терапевтического класса исследуемого препарата. В целом чувствительность исследования может быть увеличена за счет включения пациентов со стабильно протекающей бронхиальной астмой, которая контролируется лечением неоптимально или только частично.

77. Неоптимально контролируемая бронхиальная астма определяется на основании оценки функции внешнего дыхания, выраженности симптомов, включая ночные симптомы и пробуждения, повседневную деятельность и (или) суточную потребность в короткодействующих β_2 -агонистах в исходном состоянии пациента (определяемым на этапе включения). Дизайн исследования должен включать, по меньшей мере, две дозы. Рекомендуется придерживаться (если не представлено отдельного обоснования) двойного слепого дизайн исследования с двойным маскированием исследуемых лекарственных препаратов.

Бронхопротективные исследования (исследования влияния на гиперреактивность бронхов)

78. Влияние лекарственного препарата на гиперреактивность бронхов (бронхопротективную активность) в отношении защиты от бронхиальной провокации можно оценить с помощью одного из бронхопротективных исследований:

с прямой провокацией (например, с помощью метахолина, гистамина, ацетилхолина);

с непрямой провокацией (например, с помощью аденозинмонофосфата (АМФ) или маннитола).

79. Бронхопротективные исследования требуют высокой степени стандартизации и отбора пациентов (например, выбор метода провокации, выбор метода генерации аэрозолей, регистрируемые выходные параметры аэрозоля небулайзера, методика процедуры ингаляции, стандартизация физической активности пациентов, исключение суточных вариаций активности, регистрация как минимум 4-х кратного увеличения PC_{20} $ОФВ_1$ после лечения и т. д.). Как правило, рекомендуется двойной слепой с двойной имитацией дизайн исследования, включающий по меньшей мере, две дозы лекарственных препаратов. Первичной конечной переменной является провокационная концентрация или провокационная доза провоцирующего агента, которая вызывает 20 % падение $ОФВ_1$ (PC_{20} $ОФВ_1$ или PD_{20} $ОФВ_1$) и должна измеряться в момент наступления ожидаемого максимального эффекта препарата.

3. Исследование терапевтической эквивалентности в зависимости от фармакотерапевтической группы

Бронходилататоры

80. Ингаляционные бронходилататоры делятся на три группы: короткодействующие β_2 -агонисты адренорецепторов (SABA);

длительнодействующие β_2 -агонисты адренорецепторов (LABA); антихолинергические препараты.

81. Клинические исследования бронходилататоров могут иметь перекрестный дизайн. Соответствующий отмывочный период между применением препаратов должен быть определен и обоснован в протоколе.

82. В целях оценки каких-либо возможных эффектов переноса необходимо документировать исходные измерения перед каждым периодом применения лекарственного препарата.

Короткодействующие β_2 -агонисты адренорецепторов

83. Для короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов бронходилатационные исследования однократной дозы или бронхопровокационные исследования являются приемлемым дизайном исследования для оценки эквивалентности в отношении эффективности.

84. У взрослых первичными переменными в бронходилатационной модели являются $ОФВ_1$ AUC (измерение бронходилатации, по крайней мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции) и изменение $ОФВ_1$ (в соответствующий момент (моменты) времени); в бронхопровокационном исследовании первичной переменной является или $РС_{20}$ $ОФВ_1$ или PD_{20} $ОФВ_1$ (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства).

85. У детей 6 лет и старше первичными переменными в бронходилатационной модели являются спирометрические показатели: изменение $ОФВ_1$, или показатель соотношения $ОФВ_1$ к функциональной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) измеренный в соответствующий момент (моменты) времени, и (или) показатель $ОФВ_1$ AUC измеренный по бронходилатации, по крайней

мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции лекарственного препарата.

86. У детей дошкольного возраста спирометрия возможна при условии, что возраст ребенка от 3 до 6 лет, при этом вместо $ОФВ_1$ предпочтительно оценивать $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ (для обоснования их применения в каждой возрастной группе необходимо привести обзор литературы, особенно в части выбора критериев приемлемости для изучаемых показателей, способов регистрации этих показателей и воспроизводимости результатов). Удельное сопротивление дыхательных путей ($sRaw$), измеренное как с помощью плетизмографии, так и другими валидированными методами в сочетании с бальной оценкой клинических симптомов по шкалам, можно использовать у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Пиковая скорость выдоха должна быть измерена и записана только как вторичная переменная эффективности.

87. В бронхопротективных исследованиях у детей 6 лет и старше может быть использована провокационная проба с метахолином или физической нагрузкой. У дошкольников могут быть использованы провокация с холодным сухим воздухом или эукапническая гипервентиляция. Первичными переменными будут $РС_{20}$ $ОФВ_1$ метахолина, или PD_{20} $ОФВ_1$ метахолина, или процентное изменение от исходного уровня показателя удельного сопротивления дыхательных путей (измеренного при плетизмографии); могут быть использованы также другие валидированные конечные точки.

88. У взрослых безопасность короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью эквивалентности, основанной на фармакокинетических данных (если это возможно, и будет зависеть от лекарственного препарата и качества

методики определения) после введения одной дозы (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства).

89. Если эквивалентный уровень безопасности не может быть подтвержден на основании фармакокинетического исследования, данные по безопасности должны быть предоставлены из фармакодинамического исследования. В этом случае профиль безопасности должен быть исследован после введения максимальной рекомендуемой дозы. Потребуется регистрация нежелательных явлений и оценка любого парадоксального бронхоспазма, запись жизненно важных показателей и электрокардиограмма с измерением интервала QTc и определение лабораторных показателей (включая измерения сывороточного калия и глюкозы в плазме крови).

90. У детей безопасность короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью фармакокинетических или фармакодинамических исследований. Фармакодинамические исследования проводятся после назначения максимальной рекомендованной дозы, как указано выше для взрослых.

Длительнодействующие β_2 -агонисты адренорецепторов

91. Требования к оценке эквивалентности в отношении эффективности длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов являются такими же, как и для короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов в соответствии с пунктом 83 настоящего Руководства. Однако начало действия (достижение клинически значимого эффекта), максимальный ответ и большая продолжительность действия длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов должны быть приняты во внимание при планировании исследования.

92. У взрослых первичными переменными в бронходилатационной модели являются $ОФВ_1$ АUC (измерение бронходилатации, по крайней мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции) и изменение $ОФВ_1$ (в соответствующий момент (моменты) времени); в бронхопровокационном исследовании первичной переменной является или $РС_{20}$ $ОФВ_1$ или PD_{20} $ОФВ_1$.

93. У детей первичные переменные как для бронходилатационных исследований, так и бронхопротективных исследований, такие же, как описанные для короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов, за исключением первичной переменной в бронходилатационных исследованиях у детей 6 лет и старше, где $ОФВ_1$ АUC (измерение бронходилатации, по крайней мере, в течение 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции (при этом любое сокращение периода наблюдения подлежит детальному обоснованию)) является более подходящей первичной переменной выбора. Диапазон доз следует изучать в исследованиях однократного применения. Требуется включить оценку низких и высоких доз, чтобы можно было подтвердить зависимость «доза – ответ».

94. У взрослых безопасность длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью эквивалентности, основанной на фармакокинетических данных (если это возможно, и будет зависеть от лекарственного препарата и качества методики определения) после введения одной дозы (подраздел 1 раздела V настоящего руководства). Если эквивалентный уровень безопасности не может быть подтвержден на основании фармакокинетического исследования, данные по безопасности должны быть предоставлены из фармакодинамического исследования. Профиль безопасности должен быть исследован после введения максимальной рекомендуемой дозы.

Потребуется регистрация нежелательных явлений и оценка парадоксального бронхоспазма, запись жизненно важных показателей и электрокардиограмма с измерением скорректированного интервала QT (QTc) и определение лабораторных показателей (включая измерения сывороточного калия и глюкозы в плазме крови).

95. У детей безопасность длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью фармакокинетических или фармакодинамических исследований. Фармакодинамические исследования проводятся после назначения максимальной рекомендованной дозы, как указано выше для взрослых.

Антихолинергические препараты

96. Исследования терапевтической эквивалентности в отношении короткодействующих и длительно действующих антихолинергических препаратов такие же, как и для короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов и длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов. Однако различные характеристики β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов должны быть приняты во внимание, особенно в отношении начала действия и продолжительности эффекта. В любом бронхопровокационном исследовании провоцирующим агентом будет агонист холинергических рецепторов. Безопасность антихолинергических препаратов должна быть исследована с использованием стандартных подходов.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

97. Установление эквивалентной эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов затруднительно. Успешное исследование эквивалентной эффективности требует установления значимой

взаимосвязи зависимости «доза – ответ» по крайней мере для двух доз исследуемого препарата по сравнению с двумя дозами референтного препарата. Дозы должны быть изучены на крутом участке кривой зависимости «доза – ответ», при этом должны быть представлены доказательства того, что выбранные дозы соответствуют этому участку кривой. В отдельных случаях для достижения дозы, находящейся на крутом участке кривой требуется применение избыточных многократных распылений (приведения в действие ингалятора). Это может привести к недопустимому воздействию лекарственного препарата на пациента (например, высокая нагрузка вспомогательным веществом порошка из порошкового ингалятора). В таких ситуациях может быть оправдано применение только высокодозированных лекарственных препаратов, а для остальной линейки дозировок лекарственных препаратов должна быть продемонстрирована сопоставимость в исследованиях *in vitro* (в соответствии с подразделом 5 раздела III настоящего Руководства).

98. В настоящее время наиболее широко используется двойной слепой, рандомизированный в параллельных группах дизайн исследования для сравнения исследуемого и референтного препаратов;. Если выбранный дизайн исследования отличается от указанного, причины этого должны быть обоснованы заявителем.

99. Альтернативным дизайном является двойное слепое, рандомизированное, перекрестное исследование, дизайн которого имеет потенциальное преимущество в возможности изучать меньшую популяцию. Однако, необходимо учитывать высокий риск неравного переноса эффектов кортикостероидов у субъектов между периодами лечения и потенциальными различиями в исходном состоянии пациентов в начале двух периодов лечения. В протоколе должен быть

определен и обоснован соответствующий период отмывки между периодами в целях контроля влияния какого-либо эффекта переноса на результаты исследования. Применение данного типа исследования должно быть обосновано в том числе со ссылками на ранее опубликованные данные подобных исследований.

100. Существуют две различные фармакодинамические модели, которые могут быть рассмотрены при исследовании терапевтической эквивалентности ингаляционных глюкокортикостероидов: модель бронходилатации (оценки улучшения функции дыхательных путей) и бронхопротективная модель.

101. В модели бронходилатации (оценки улучшения функции дыхательных путей) набранные пациенты должны обладать явно различимым резервом улучшения легочной функции в ответ на введение двух доз (дозировок) ингаляционного кортикостероида и иметь клинические проявления заболевания (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства). Включенная популяция должна давать клинический ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды и быть максимально однородной, чтобы уменьшить вариабельность и увеличить мощность. Цель исследований – обнаружить значимую связь зависимости «доза – ответ» и получить с достаточно узким доверительным интервалом оценку разницы между изучаемыми препаратами по влиянию на легочную функцию.

У взрослых первичной переменной эффективности должно быть измерение легочной функции, предпочтительно $ОФВ_1$, измеряемый регулярно, и если возможно, ежедневно в домашних условиях. Пиковая скорость выдоха должна измеряться и регистрироваться ежедневно в домашних условиях в качестве вторичной переменной эффективности. Если регулярное измерение $ОФВ_1$ в домашних условиях не

представляется возможным, измерение и регистрация утренней пиковой скорости выдоха ежедневно в домашних условиях должно быть принято в качестве первичной переменной эффективности. Измерения $ОФВ_1$, по крайней мере, раз в две недели в клинике всегда должны быть включены в качестве вторичной переменной эффективности.

У детей 6 лет и старше первичной переменной эффективности также должно быть измерение легочной функции. Предпочитаемой первичной переменной эффективности является измерение $ОФВ_1$ и его ежедневная запись в домашних условиях, если возможно, под наблюдением родителей (одного из родителей) или ухаживающего лица. Если регулярное измерение $ОФВ_1$ в домашних условиях не представляется возможным, утреннее ежедневное измерение и запись пиковой скорости выдоха в домашних условиях может быть принято в качестве первичной переменной эффективности, с измерениями $ОФВ_1$ по крайней мере, 1 раз в две недели в клинических условиях в качестве вторичной переменной. Если пиковая скорость выдоха не является первичной переменной эффективности этот параметр всегда должен ежедневно измеряться и записываться в домашних условиях в качестве вторичной переменной. Измерение $ОФВ_1$, по крайней мере, раз в две недели в клинических условиях всегда должно быть включено в качестве вторичной переменной эффективности независимо от того, какая используется первичная переменная ($ОФВ_1$ или пиковая скорость выдоха). Использование пиковой скорости выдоха в качестве первичной переменной должно быть специально обосновано.

У детей дошкольного возраста спирометрия возможна при условии, что возраст ребенка от 3 до 6 лет, при этом вместо $ОФВ_1$ предпочтительно оценивать $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ (для обоснования их применения в каждой возрастной группе необходимо привести обзор

литературы, особенно в части выбора критериев приемлемости для изучаемых показателей, способов регистрации этих показателей и воспроизводимости результатов) Удельное сопротивление дыхательных путей (sRaw), измеренное как с помощью плетизмографии, так и другими валидированными методами в сочетании с бальной оценкой клинических симптомов по шкалам, можно использовать у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Необходимо всегда предоставлять обоснование, аргументирующее выбор переменных эффективности.

Во всех возможных случаях желательно использовать электронные дневники (как у взрослых, так и детей). Длительность периода лечения должна быть не менее 8 – 12 недель, любой более короткий период лечения должен быть обоснован. Изучаемая популяция должна быть репрезентативной для целевой популяции применения препарата.

102. Бронхопротективная модель является менее изученной, альтернативной моделью при которой сравниваются ингаляционные глюкокортикостероиды после хронического введения.

У взрослых первичной переменной эффективности является зарегистрированное изменение в провокационной концентрации или провокационной дозы, например, вызываемое аденозин монофосфатом (АМФ) 20 % ухудшение $ОФВ_1$ ($РС_{20}$ $ОФВ_1$ АМФ или PD_{20} $ОФВ_1$ АМФ). Необходимо подтвердить, что дизайн исследования чувствителен к дозе; он должен предусматривать по меньшей мере две дозы (дозировки) испытуемого и референтного препаратов. Каждая доза исследуемого и референтного препаратов для ингаляций должна ингалироваться не менее 4 недель, если не обосновано иное.

У детей 6 лет и старше для оценки изменений гиперреактивности дыхательных путей может быть использована провокационная проба с

метахолином; первичная переменная в этом случае – изменение или PC_{20} ОФВ₁, или PD_{20} ОФВ₁ (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства). У дошкольников могут быть использованы провокация с холодным сухим воздухом или эукапническая (в условиях нормального содержания углекислого газа в крови) гипервентиляция. Первичной переменной является относительное изменение от начального уровня $sRaw$ (измеренного при плетизмографии). Также могут быть использованы другие валидированные конечные точки.

Исследуемая популяция должна быть репрезентативной для целевой популяции, но при этом обязательно включать пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести и известной гиперреактивностью бронхов. Применение такого типа исследования должно быть обосновано, в том числе со ссылками на ранее опубликованные данные подобных исследований.

Независимо от того, какая первичная переменная эффективности выбрана, она должна быть валидирована и обоснована на основе ее чувствительности к обнаружению различий между дозами ингаляционных глюкокортикостероидов.

103. В обеих моделях, как для взрослых, так и для детей, бальная оценка симптомов, доля бессимптомных дней, частота использования короткодействующих β_2 -агонистов и обострений должны регистрироваться в качестве вторичных конечных точек.

104. Другие переменные эффективности, которые могут быть рассмотрены, включают исследование уровня выдыхаемого оксида азота и эозинофилов в мокроте, применение валидированных опросников качества жизни и валидированные показатели исходов, сообщаемых пациентами.

105. Должна быть доказана эквивалентная безопасность. Соответствующий мониторинг безопасности в рамках исследований терапевтической эффективности должен включать запись местных нежелательных явлений, любых доказательств парадоксального бронхоспазма и оценку системных эффектов.

106. Системная безопасность должна быть продемонстрирована с помощью фармакокинетической эквивалентности у взрослых (если это возможно, и позволяют характеристики препарата и качество анализа). Если безопасность не может быть оценена таким образом, требуется оценка системной безопасности после ингаляции максимально рекомендуемой общей суточной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, вместе с оценкой меньшего режима дозирования лекарственного препарата, регулярно в течение длительного времени, с помощью измерения фармакодинамических параметров, связанных с фармакокинетическими параметрами.

107. При фармакодинамической оценке системных эффектов ИГКС у взрослых необходимо выполнять оценку влияния на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему (ГГНС). Предпочтительным фармакодинамическим методом оценки гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы является повторная оценка изменения суточной концентрации кортизола в плазме крови по отношению к исходному уровню, путем измерений его AUC (в качестве первичной переменной) и C_{max} . Продолжительность лечения в таком исследовании должна быть обоснована и должна обеспечить достижение равновесного состояния, с тем, чтобы потенциальные системные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов, как исследуемого, так и референтного препаратов, можно было оценить и сравнить. Исследование должно

быть проведено у пациентов с бронхиальной астмой. Все измерения должны проводиться в условиях контролируемой и полностью протестированной обстановки. Для выполнения этого условия пациенты должны находиться в стационаре в дни, когда выполняются измерения.

108. Данные по безопасности, полученные у взрослых больных бронхиальной астмой, или в суррогатной взрослой популяции, не могут быть экстраполированы на детей. Случаи, когда необходима оценка безопасности у детей, описаны в разделе VIII настоящего Руководства.

109. Системная безопасность должна быть продемонстрирована с помощью фармакодинамической эквивалентности с использованием двух различных, но релевантных тестов или с помощью фармакокинетической эквивалентности, если это возможно и оправдано (раздел VIII настоящего Руководства).

110. Использование фармакокинетических данных будет зависеть от особенностей лекарственного препарата и качества анализа и их следует использовать только при наличии достаточного объема публикуемой информации о системных эффектах референтного препарата в отношении гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системой у детей. Если использование фармакокинетических данных всесторонне обосновано, то их может быть достаточно для оценки эквивалентной системной безопасности у детей. Таким образом, системная безопасность у детей должна быть продемонстрирована путем выполнения как минимум одного из условий:

двух фармакодинамических оценок безопасности – оценки системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему и оценки влияния на рост (с использованием суррогатного маркера), или

фармакокинетической оценки, если это возможно и поддается обоснованию.

111. В настоящее время под фармакодинамической оценкой системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов у детей подразумевается оценка влияния на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему и скорость роста костей голени (кнемометрия) в качестве суррогатного маркера для роста.

112. У детей могут быть рассмотрены следующие исследования функции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы:

повторная оценка изменения концентрации кортизола в плазме крови в течении 12 часового периода по отношению к начальному уровню, измеряемая с помощью AUC (в качестве первичной переменной) и C_{max} . Продолжительность лечения в таком исследовании должна быть обоснована и должна обеспечить достижение равновесного состояния, с тем, чтобы можно было оценить и сравнить потенциальные системные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов, как исследуемого, так и референтного препаратов. Исследование должно проводиться в популяции детей с бронхиальной астмой и, если это возможно, все измерения должны проводиться в контролируемой обстановке. Для достижения этой цели дети должны находиться в стационаре в те дни, когда выполняются измерения;

концентрация свободного кортизола в суточной моче является переменной, которая может быть использована в оценке системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов в отношении гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, однако этот тест более подходит для оценки высоких уровней кортизола в моче, по сравнению с низкими уровнями. При сборе образцов мочи всегда

встречаются затруднения, они часто являются неполными, что приводит к сложности в интерпретации и в дальнейшем результаты могут иметь небольшую ценность. Поэтому такое исследование функции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы не считается оптимальным, но если оно используется, моча должна быть собрана в контролируемой обстановке. Для достижения этой цели дети должны находиться в стационаре в те дни, когда будет проводиться сбор мочи.

Оценка гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы с помощью исследования спонтанной секреции кортизола может идентифицировать только детей с довольно серьезными отклонениями со стороны гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, которые проявляются в нестрессовом состоянии. Чаще всего дети, получающие лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, имеют нормальную концентрацию кортизола в нестрессовом состоянии, также они не могут отвечать соответствующим увеличением концентрации кортизола в сыворотке крови во время стресса (например, инфекции, травмы и т. д.). Эти дети не могут быть идентифицированы путем измерения кортизола ни в плазме крови, ни в моче, как описано выше. Поэтому важно, чтобы оценка системной безопасности у детей всегда включала два различных фармакодинамических исследования безопасности описанных выше и выбранные исследования должны быть обоснованы.

113. Скорость роста не следует рассматривать как наиболее подходящий и единственный параметр оценки системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов, рост ребенка может быть нормальным, но гипоталамо-гипофизарная надпочечниковая система может быть подавлена. В то же время, оценку роста следует рассматривать наряду с оценкой воздействия на гипоталамо-

гипофизарную надпочечниковую систему, когда системная безопасность устанавливается путем выполнения исследований фармакодинамической эквивалентности с выполнением:

точного измерения линейного роста в течение 12 месяцев или дольше (предпочтительный метод) и оценкой массы тела;

кнемометрии, которая не относится к показателем линейного роста, но является чувствительным фармакодинамическим тестом для оценки системного действия глюкокортикостероида, позволяющим установить его влияние на организм по замедлению скорости роста костей голени. Краткосрочные изменения, демонстрирующие более низкую скорость роста костей голени в течение 4 – 8 недель, измеренную с помощью кнемометрии, плохо коррелируют с линейными измерениями роста и могут приводить к завышенной оценке любых потенциальных воздействий глюкокортикостероида на рост человека. Тем не менее кнемометрия является чувствительным и полезным методом в качестве суррогатного маркера роста, если исследуемый препарат сравнивают с хорошо известным референтным препаратом с четко определенным профилем безопасности. Используемая таким образом кнемометрия, может быть показателем эквивалентности. Кнемометрия является валидированным, точным и воспроизводимым, но продолжительным исследованием, поэтому продолжительность кнемометрии менее 4 недель должна быть специально обоснована.

114. Если фармакокинетические исследования проводятся у детей для оценки системной безопасности, то действующее вещество должно быть измерено в плазме.

115. Любые методы оценки системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов применяемые у взрослых или у детей должны

быть полностью описаны и обоснованы в программе исследований и в регистрационном досье.

116. Согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 разработчик (производитель) вправе обратиться в уполномоченные органы или экспертные организации государств-членов за научной и предрегистрационной консультацией в соответствии с законодательством государств-членов.

4. Исследование терапевтической эквивалентности в зависимости от вида лекарственного препарата

Комбинированные лекарственные препараты

117. Для фиксированной комбинации известных лекарственных средств, где комбинация активных веществ не является новой, и для которой существуют референтные комбинированные лекарственные препараты, терапевтическая эквивалентность должна быть доказана для каждого из активных веществ комбинированного препарата и, соответственно, дизайн исследования будет зависеть от конкретных активных веществ комбинации. Например, эффективность и безопасность комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов могут быть исследованы в одном исследовании, в котором предусмотрены критерии оценки, позволяющие оценить оба активных компонента комбинации по отдельности (необходимо будет определить совместные первичные критерии эффективности, по одному для каждого компонента комбинации). Дизайн исследования должен включать две

дозы каждого комбинированного препарата (исследуемый и референтный комбинированный препарат) для того, чтобы показать статистически значимую зависимость «доза – эффект».

118. Кроме установления терапевтической эквивалентности для комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов адrenoцепторов могут быть проведены отдельные исследования, оценивающие каждый отдельный действующий компонент. Эффективность компонента длительнодействующих β_2 -агонистов адrenoцепторов может быть оценена после ингаляции разовой (однократной) дозы посредством измерения бронходилатации на протяжении, по крайней мере, 80 % времени от продолжительности его действия, или при бронхопровокационных исследованиях; эффективность компонента ингаляционных глюкокортикостероидов оценивается при изучении многократных (повторных) ингаляций дозы на протяжении всего времени исследования (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства).

119. Для новых комбинированных препаратов (препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ) при отсутствии одобренного референтного препарата с фиксированной комбинацией действующих веществ в качестве группы сравнения кроме группы с использованием комбинации монопрепаратов необходимо включение дополнительной группы, которая бы получала в качестве воздействия только один монопрепарат, содержащий ингаляционные глюкокортикостероиды. Группа лечения только одним ингаляционным глюкокортикостероидом может получать ту же дозу кортикостероида, что и в комбинированном препарате, или в качестве альтернативного режима дозирования допускается использовать более высокие дозы.

При последующей регистрации таких лекарственных препаратов потребуются представление полного регистрационного досье.

120. Оценка безопасности комбинированных продуктов такая же, как и для отдельных активных веществ, и описана выше в подразделе 2 раздела V настоящего Руководства.

121. Разработка комбинированных препаратов у детей должна быть такой же, как описано в подразделе 2 раздела V настоящего Руководства, если не обосновано иное.

Наборы для ингаляций и специальные средства в ингаляционной терапии

122. Применение комбинированных наборов для ингаляций допустимо только в исключительных случаях с учетом необходимых обоснований. К таким случаям могут быть отнесены ситуации:

улучшения оценки соотношения «польза – риск» при применении набора для ингаляций за счет суммирования и потенцирования терапевтического действия активных компонентов по сравнению с применением каждого из активных компонентов в отдельности;

увеличения комплаенса и приверженности пациентов к терапии по сравнению с той же самой терапией в виде отдельных активных веществ, вводимых с помощью отдельных устройств, при условии, что данная комбинация активных компонентов уже известна и рекомендована в составе комбинированной терапии. При этом, доказательства клинической значимости (релевантности) такого увеличения комплаенса и приверженности пациентов к терапии должны быть получены в надлежащим образом спланированных исследованиях в целевой популяции пациентов.

123. Согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 по вопросу формата подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата для ингаляций в виде комбинированного набора разработчик (производитель) вправе обратиться в уполномоченные органы или экспертные организации государств-членов за научной и предрегистрационной консультацией в соответствии с законодательством государств-членов.

VI. Клинические исследования и изменение фармацевтических спецификаций

124. Спецификация препарата должна составляться на основании фармацевтических данных серий препарата, использованных в клинических исследованиях. Любые изменения в этих спецификациях (например, доза мелкодисперсных (тонкодисперсных) частиц) также должны основываться на данных из этих клинических серий.

125. Расширение клинически обоснованных границ результатов испытаний по показателям качества, включенных в спецификацию, не может проводиться после завершения клинических исследований без пересмотра выводов клинической программы.

VII. Лекарственные препараты для лечения хронической обструктивной болезни легких

126. Клинические исследования указанной группы лекарственных препаратов следует проводить в соответствии с требованиями подраздела 2 раздела V настоящего Руководства. При этом, не допускается использование в качестве целей исследования показателей,

установленных для популяции пациентов с бронхиальной астмой. В качестве целей исследования должны быть установлены показатели, используемые при клиническом изучении лекарственных препаратов для постоянной (поддерживающей) терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Если клинические исследования проводятся у пациентов с ХОБЛ, приведенные выше рекомендации могут оказаться неприменимыми.

VIII. Особенности исследования лекарственных препаратов для ингаляций у детей и подростков

127. Для разработки лекарственных препаратов для ингаляций для применения у детей и подростков, когда должна быть продемонстрирована терапевтическая эквивалентность между двумя лекарственными препаратами для ингаляций, потребуются фармакокинетические и фармакодинамические и (или) клинические исследования. Такие исследования могут потребоваться для всего возрастного диапазона детского возраста, и, возможно, должны быть выполнены отдельно для каждой подгруппы – менее 2 лет, от 2 до 5 лет и от 6 до 12 лет.

128. Клиническая разработка может также включать исследования у подростков. Необходимо обосновать, для каких возрастных групп исследование будет проводиться, а для каких нет.

129. Данные, полученные во взрослой популяции, следует учитывать при разработке препарата у детей. Существует целый ряд различий между взрослыми и детьми и, особенно, детьми младшего возраста (а также между детьми с бронхиальной астмой и детьми с нормальной функцией дыхательных путей), которые могут повлиять на эффективность и безопасность применения лекарственного препарата у

детей. Поэтому экстраполяция данных из исследований у взрослых, или из исследований у взрослых в сочетании с данными *in vitro*, или из исследований суррогатной взрослой популяции, или из исследований нормальных здоровых детей, может быть небезопасна и не оправдана. Препараты могут быть эквивалентными у взрослых, но могут быть не эквивалентны у детей.

130. Дыхательные пути у детей младшего возраста отличаются от дыхательных путей у взрослых. Также количество дозы вдыхаемого ингаляционного препарата, достигающего нижних дыхательных путей, у маленького ребенка будет отличаться от доставленного количества препарата у взрослых. Ребенок имеет иной профиль дыхания, отличающиеся от взрослых дыхательные объемы, геометрию дыхательных путей и т. п. Сопротивление дыхательных путей и инспираторный (на вдохе) поток различаются у детей старшего и младшего возраста.

131. Характеристики устройства доставки могут делать его непригодным для правильного применения ребенком. Это может привести к измененному соотношению «польза – риск» применения препарата у ребенка по сравнению с тем, которое наблюдалось у взрослых в связи с тем, что:

использование неуправляемых дыханием дозирующих ингаляторов под давлением маленьким ребенком не позволяет добиться такого же эффекта как при использовании взрослым, в связи с тем, что дети младшего возраста не способны обеспечить необходимый уровень координации вдоха лекарственного препарата и запуска устройства, что в результате может привести к потере терапевтического эффекта;

использование спейсера вместе с неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением может увеличить количество

поступающей в легкие вдыхаемой дозы препарата до 200%, в зависимости от характеристик спейсера, возраста ребенка и техники ингаляции. При сравнении двух препаратов, применяемых с неуправляемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением, может быть продемонстрирована эквивалентность при условии их применения без спейсера, но при применении со спейсером она не будет подтверждена;

внутреннее сопротивление ингалятора сухого порошка может быть таким, что ребенку будет труднее использовать ингалятор, чем взрослому. Поэтому при сравнении двух ингаляторов сухого порошка, которые могут быть эквивалентны у взрослых, эквивалентность может быть не продемонстрирована у детей, для которых характерна более низкая пиковая скорость вдоха (пиковый инспираторный поток).

132. Риски применения и нежелательные реакции применения ингаляционных глюкокортикостероидов отличаются в разных возрастных группах. Дети и молодые люди более восприимчивы к системным нежелательным явлениям, в том числе, угрожающим жизни, по сравнению с пожилыми людьми. Поэтому если сравниваемые препараты показали эквивалентность в отношении системной безопасности у взрослых, это может не быть применимо в качестве доказательства эквивалентной безопасности у детей. С другой стороны, местные нежелательные явления гораздо реже встречаются у детей, чем у взрослых. Таким образом, различия, существующие между исследуемым и референтным препаратом, могут быть клинически не значимы у взрослых, но могут быть клинически значимыми у детей.

133. Если новый препарат предназначен для использования у детей, требуется подтверждение как его эквивалентной эффективности, так и эквивалентной безопасности в этой детской возрастной группе.

Должен быть определен диапазон доз для применения у детей. Нижняя граница диапазона доз, разрешенного для использования у детей для референтного препарата, должна быть достижима с новым препаратом (с определенным соответствующим спейсером и без определенного соответствующего спейсера, если активное вещество доставляется через неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением); однако, иногда это условие требует разработки новой более низкой дозировки препарата. Если референтный препарат не разрешен для применения у детей, то будет требоваться полная клиническая разработка нового препарата у детей, которая должна включать определение диапазона доз, интервала между приемами препарата, минимально эффективной дозы и максимальной общей суточной дозы. В дополнение к демонстрации эквивалентной эффективности необходимо подтвердить, что профиль безопасности является неизменным или улучшается по сравнению с референтным лекарственным средством, особенно в отношении системной безопасности на пике диапазона предлагаемых доз.

134. Если детская популяция будет включена в показания для применения лекарственного препарата, необходимо руководствоваться следующим алгоритмом клинической разработки препарата:

а) клинические исследования у детей не требуются если в процессе исследования эквивалентности *in vitro* подтверждены все критерии эквивалентности, в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства и выполнено одно из условий:

устройство для ингаляции исследуемого препарата, планируемого к применению у детей, идентично устройству для ингаляции референтного препарата;

дозировочное устройство исследуемого препарата представляет собой неуправляемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением со спейсером, идентичное устройству референтного препарата, который применяется в педиатрической популяции или дозирующее устройство исследуемого препарата снабжено спейсером аналогичность которого проверена в соответствии с подразделом 1 раздела III настоящего Руководства;

б) может быть обоснован отказ от проведения клинических исследований у детей, если в процессе исследования эквивалентности *in vitro* подтверждены все критерии эквивалентности в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства и выполнены все следующие условия:

устройство для ингаляции исследуемого препарата не идентично устройству для ингаляции референтного препарата, применяющегося в педиатрической популяции;

устройство для ингаляции исследуемого препарата разрешено к применению в педиатрической популяции с лекарственным препаратом, содержащим иное активное вещество.

Для обоснования отказа от проведения клинических исследований у детей следует представить сравнительные данные исследования *in vitro* между исследуемым и референтным препаратами, в которых установлено сопоставимое распределение частиц по размерам с учетом скорости воздушного потока и клинически приемлемые для детей диапазон перепада давления и объема воздуха (в соответствии с требованиями подраздела 4 раздела IV и подраздела 2 раздела V настоящего Руководства). При этом если существуют различия по скорости воздушного потока между исследуемым и референтным препаратами, с помощью соответствующих исследований должна быть

подтверждена терапевтическая эквивалентность таких лекарственных препаратов у детей (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства);

в) требуется выполнение как минимум клинического исследования в детской популяции оценки способности ребенка выполнять минимальный дыхательный маневр (создавать необходимую пиковую скорость вдоха для активации ингаляционного устройства) если в процессе исследования эквивалентности *in vitro* подтверждены все критерии эквивалентности (в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства) и выполнены все следующие условия:

устройство для ингаляции исследуемого препарата не идентично устройству для ингаляции референтного препарата, применяющегося в педиатрической популяции;

устройство для ингаляции исследуемого препарата применяется взрослых, но не одобрено для применения в педиатрической популяции (устройство ранее никогда не применялось у детей).

Результаты такого клинического исследования способности ребенка выполнять минимальный дыхательный маневр (развивать минимальную ПСВ) (раздел III настоящего Руководства) должны сопровождаться представлением результатов сравнительных данных исследования *in vitro* между исследуемым и референтным лекарственными препаратами для ингаляций в которых установлено сопоставимое распределение частиц с учетом скорости воздушного потока и клинически приемлемые для детей диапазон перепада давления и объема воздуха. При этом если существуют различия по скорости воздушного потока между исследуемым и референтным лекарственными препаратами для ингаляций, с помощью соответствующих исследований должна быть подтверждена

терапевтическая эквивалентность таких лекарственных препаратов у детей (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства)..

135. Если не подходит ни один из описанных выше вариантов, то требуется клиническая разработка препарата у детей, включающая подтверждение терапевтической эквивалентности в отношении эффективности и безопасности. Эквивалентная эффективность должна быть подтверждена с помощью соответствующих фармакодинамических и (или) клинических исследований эффективности (или исследования бронходилатации, которые оценивают улучшение дыхательной функции, или бронхопротективные исследования (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства). Должны быть оценены клинически значимые и соответствующие возрасту переменные эффективности (как первичные, так и вторичные по мере необходимости). Доказательная база в отношении лучших (предпочтительных) методов оценки как бронходилатации, так и бронхопротекции у детей ограничена, поэтому в отдельных случаях оценка должна быть основана на индивидуальном подходе с учетом текущей научной информации и мнения экспертов в этой области. Должно быть предусмотрено обоснование для выбранных параметров, характеризующих эффективность.

136. Кроме того, должна быть доказана эквивалентная безопасность. Системную безопасность необходимо подтвердить результатами изучения фармакокинетической эквивалентности, если это возможно и оправдано, или фармакодинамической эквивалентности. Возможность использования фармакокинетических данных будет зависеть от особенностей лекарственного препарата и качества анализа. Если использование фармакокинетических данных обосновано, тогда эти данные могут быть достаточными для признания эквивалентной

системной безопасности у детей. Для фармакодинамической оценки потребуется оценка ингаляции максимальной рекомендуемой общей суточной дозы, вместе с оценкой режима применения более низких доз лекарственного препарата в течение соответствующего периода времени.

137. Необходимо представить данные подтверждающие, что исследование обладает достаточной чувствительностью и позволяет установить, что исследуемый и референтный лекарственные препараты для ингаляций терапевтически эквивалентны.

138. Если разные возрастные группы детей включены в одно клиническое исследование, то должна выполняться стратификация по возрастным группам.

139. Помимо вышеперечисленных положений в отношении фармацевтической разработки лекарственных препаратов для ингаляций для лечения бронхиальной астмы у детей в целях подтверждения их терапевтической эквивалентности следует руководствоваться положениями подразделов 1 и 2 раздела V настоящего Руководства. При этом если терапевтическая эквивалентность подтверждается анализом клинической конечной точки эффективности, границы эквивалентности должны быть специально обоснованы, а не просто экстраполированы из исследований у взрослых. При обосновании выбранных границ эквивалентности следует учитывать возраст исследуемых и тяжесть их бронхиальной астмы.

Особенности клинических исследований
у подростков

140. Для популяции подростков в возрасте от 12 до 17 лет, возможно признание терапевтической эквивалентности на основе данных, полученных в исследованиях у взрослых, если конкретные исследования были проведены у детей младше 12 лет. Если проведение отдельного исследования не представляется возможным, то в исследование проводимое у взрослых следует включить достаточное количество подростков, чтобы был изучен весь предполагаемый возрастной диапазон (от 12 лет до пожилого возраста). Стратификация в возрастных группах от 12 до 17 лет и от 18 лет и старше не является обязательной. Однако, полученные данные по эффективности и по безопасности из двух возрастных групп, должны быть задокументированы и проанализированы отдельно, если это возможно. Если исследования не проводились у детей (младше 12 лет), то может потребоваться получение клинических данных в подростковом возрасте в рамках отдельного исследования.

VIII. Клинические исследования лекарственных препаратов для ингаляций для подтверждения безопасности новых вспомогательных веществ

141. Поскольку профиль безопасности используемых в настоящее время известных вспомогательных веществ хорошо охарактеризован, в том числе и в составе лекарственных препаратов для ингаляций, дополнительных исследований безопасности для таких лекарственных препаратов не требуется. При использовании в составе лекарственных препаратов для ингаляций новых вспомогательных веществ, безопасность которых при ингаляционном введении у человека не была исследована ранее возможно возникновение потенциальных проблем связанных с безопасностью таких вспомогательных веществ, их

возможными взаимодействиями с действующими веществами лекарственного препарата для ингаляций, которые могут усиливать его токсичность. Изменение вспомогательных веществ может привести к изменениям в структуре распределения действующего вещества в легких, что может повлиять на всасывание и системную безопасность. В этой связи должно быть проведено полное токсикологическое исследование на животных для каждого нового вспомогательного вещества, но такое исследование не исключают в дальнейшем необходимости выполнения исследований клинической безопасности у человека.

142. Программа по изучению безопасности в этой ситуации преследует две цели:

определение безопасности нового вспомогательного вещества в составе лекарственного средства;

оценка взаимодействий, которые могут возникнуть между действующим веществом и новым вспомогательным веществом или комбинацией новых вспомогательных веществ, которые могут привести к изменениям в безопасности лекарственного средства.

143. Оценка нового вспомогательного вещества или комбинации новых вспомогательных веществ требуется только один раз, но оценка взаимодействий должна проводиться для каждого действующего вещества в сочетании с этим новым вспомогательным веществом или комбинацией новых вспомогательных веществ. Очевидно, что, если изменения в системной безопасности или абсорбции наблюдаются в ходе этих исследований взаимодействия, то эти изменения будут нуждаться в количественной оценке и оценке долгосрочной безопасности.

144. Изменение вспомогательного вещества или комбинации вспомогательных веществ потребует дальнейшей оценки долгосрочной безопасности.
