



**ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»**

**Круглый стол  
«Особенности проведения клинических  
исследований в России»**

**15 сентября 2016 г.**

# Разработка комбинированных лекарственных препаратов

ВАСИЛЬЕВ АНДРЕЙ НИКИФОРОВИЧ  
ПРИГЛАШЕННЫЙ ДОКЛАДЧИК

# План презентации

Правовая и методическая основа

Определения

Цель разработки

Недостатки комбинации

Подходы к классификации

Варианты комбинаций

Основные принципы разработки

Сценарии: фиксированные комбинации

Составление литературного обзора

Типичные ошибки

Разбор примеров

Заключение

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

WHO. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products (2005)

ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (2009)

ICH M3(R2). Questions & Answers (2012)

EMA. Guideline on the non-clinical development of fixed combination of medicinal products (2008)

EMA. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (2009)

- [На пересмотре](#)

FDA. Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations (2006)

FDA. Co-development of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination (2013)

Национальные и зарубежные Руководства по целевым заболеваниям и действующим веществам

# Определения

Лекарственные средства – вещества или **их комбинации**, вступающие в контакт с организмом человека или животного

- п. 1 статьи 4 ФЗ-61

Комбинированный лекарственный препарат (**фиксированная комбинация**) – готовый лекарственный препарат, содержащий два и более действующих вещества (активных фармацевтических ингредиента)

- Проект правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств на территории ЕАЭС

Набор – препарат, состоящий из двух и более самостоятельных лекарственных препаратов в виде готовых лекарственных форм, заключенных в одну упаковку с целью их отпуска пациенту

- ВОЗ. Руководство по регистрации фиксированных комбинаций (2005)

Свободная комбинация – применение двух самостоятельных лекарственных препаратов (упакованных по отдельности) в рамках одного режима терапии

- FDA. Доклиническая оценка безопасности комбинированных лекарственных и биологических препаратов

# Официальные требования

При ... регистрации комбинаций ранее зарегистрированных ЛП ... допускается

- включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации
- **вместо** отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований
- обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтных лекарственных препаратов, входящих в состав комбинации лекарственных препаратов, и об отсутствии их взаимодействия в одной лекарственной форме.
  - ч. 12 ст. 18 ФЗ-61

До 01.01.2016 в качестве референтного ЛП рассматривается оригинальный ЛП. При отсутствии в обращении референтного ЛП, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований ... и клинических исследований ..., проведенных в соответствии с требованиями ч. 6 и 7 ст. 18 ФЗ-61 к референтным ... приравниваются ЛП ..., впервые зарегистрированные в РФ на основании проведенных собственных доклинических исследований и собственных клинических исследований и находящиеся в обращении в РФ.

- п. 2 ст. 2 ФЗ-350 от 03.07.2016, действует с 15.07.2016

# Цель разработки

Оптимизация профиля эффективности

- Комбинированная антиретровирусная терапия

Оптимизация фармакокинетического профиля одного из действующих веществ

- Комбинация нарлапревира (для лечения гепатита С) с ритонавиром (ингибитор метаболизма нарлапревира)

Оптимизация профиля безопасности

- Нейтрализация нежелательной реакции одного ЛП другим ЛП (комбинация изониазида с пиридоксином)

Оптимизация режима терапии/повышение комплаентности

- Прием одной таблетки вместо нескольких

# Недостатки комбинации

Одна и та же комбинация может оказаться не способной в полной мере удовлетворить потребности всех пациентов

- С точки зрения дозы каждого действующего вещества
- С точки зрения общего профиля эффективности
- С точки зрения общего профиля безопасности

Суммирование различных нежелательных реакций, характерных для каждого вещества

Снижение биодоступности отдельных компонентов

- Отдельные компоненты не должны снижать биодоступность друг друга

Фармацевтическая несовместимость компонентов

# Подходы к классификации

## ПО СПОСОБУ КОМБИНИРОВАНИЯ

### Фиксированные (F)

- В одной лекарственной форме

### Нефиксированные (N)

- Набор самостоятельных лекарственных форм (NK)
- Свободная комбинация самостоятельно зарегистрированных лекарственных препаратов (NF)

## ПО ЭТАПУ РАЗРАБОТКИ

### Воспроизведенная комбинация (1)

### Гибридная комбинация (2)

- Воспроизведенная комбинация, но показание или режим дозирования новые

### Оригинальная комбинация (3)

- Все ДВ зарегистрированы (3.1)
  - Ранее совместно применялись в качестве свободной комбинации, режим дозирования устоялся (3.1.1)
  - Ранее совместно применялись, но режим дозирования новый (3.1.2)
  - Ранее совместно не применялись (3.1.3)
- Одно или несколько ДВ не зарегистрировано (3.2)
  - Незарегистрированные ДВ находятся на **раннем** этапе разработки (3.2.1)
  - Незарегистрированные ДВ находятся на **позднем** этапе разработки (3.2.2)

# Варианты комбинаций

	1	2	3				
			3.1			3.2	
			3.1.1	3.1.2	3.1.3	3.2.1	3.2.2
F	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NK	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NF	✓	✓	Н/П	✓	✓	✓	✓

1 – воспроизведенная комбинация

2 – гибридная комбинация

3 – оригинальная комбинация

3.1 – все ДВ зарегистрированы

3.1.1 – ранее совместно применялись, режим дозирования устоялся

3.1.2 – ранее совместно применялись, но режим дозирования новый

3.1.3 – ранее совместно не применялись

3.2 – 1 или несколько ДВ не зарегистрированы

3.2.1 – незарегистрированные ДВ находятся на раннем этапе разработки

3.2.2 – незарегистрированные ДВ находятся на раннем этапе разработки

# Основные принципы разработки

Должна быть медицинская потребность в комбинированном лекарственном препарате

Преимущества создания комбинации должны превышать возникающие недостатки

Чем меньше данных о совместном применении, тем больше необходимо представить данных по разработке

Данные по доклиническим исследованиям необходимы, только если требуется проведение клинических исследований

Подходы к доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов построены на логике разработки однокомпонентных лекарственных препаратов

# Сценарии: фиксированные комбинации

Требование	Сценарий 1 (F1)	Сценарий 2 (F3.1.1)	Сценарий 3 (F3.1.2 и F3.1.3)	Сценарий 4 (F3.2.1 и F3.2.2)
Обоснование создания комбинации	Обычно не требуется	Обычно не требуется	Требуется	Требуется
Анализ преимущества и недостатков комбинации	Обычно не требуется	Обычно не требуется	Требуется	Требуется
Регистрационный статус в других странах	Требуется	Требуется	Требуется	Требуется
Анализ литературных данных	Только для фармац. разработки	Только для фармац. разработки	Требуется	Требуется
Исследования по фармацевтической разработке	Требуются	Требуются	Требуются	Требуются

# Сценарии: фиксированные комбинации

Требование	Сценарий 1 (F1)	Сценарий 2 (F3.1.1)	Сценарий 3 (F3.1.2 и F3.1.3)	Сценарий 4 (F3.2.1 и F3.2.2)
GMP-сертификация производственных площадок	Требуется	Требуется	Требуется	Требуется
Полное досье по качеству	Требуется	Требуется	Требуется	Требуется
Результаты изучения биодоступности	Обычно не требуются	Обычно не требуются	Иногда	Требуется
Результаты изучения биоэквивалентности	Требуется	Требуется	Иногда	Иногда
Доклинические исследования	Обычно не требуются	Обычно не требуются	Иногда	Требуется
Клинические исследования	Обычно не требуются	Обычно не требуются	Требуется	Требуется

# Сценарии: фиксированные комбинации

Требование	Сценарий 1 (F1)	Сценарий 2 (F3.1.1)	Сценарий 3 (F3.1.2 и F3.1.3)	Сценарий 4 (F3.2.1 и F3.2.2)
Информация о лекарственном препарате	Требуется	Требуется	Требуется	Требуется
Пострегистрационный мониторинг	Требуется	Требуется	Требуется	Требуется
Фармаконадзорные исследования	Обычно не требуются	Обычно не требуются	Требуются	Требуются
Гарантии о том, что все изменения информации о препарате, а также состава и процесса производства будут согласованы с уполномоченным органом	Требуются	Требуются	Требуются	Требуются

# Составление литературного обзора

## ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### Фармакология

- Первичная фармакодинамика
- Вторичная фармакодинамика
- Фармакологическая безопасность
- ФД-лекарственные взаимодействия

### Фармакокинетика

- Абсорбция, распределение, метаболизм, выведение
- ФК-лекарственные взаимодействия

### Токсикология

- Общетоксические свойства
- Генотоксичность
- Канцерогенность
- Репродуктивная и онтогенетическая токсичность
- Специфические виды токсичности

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### Обоснование разработки

### Обзор биофармацевтических свойств

- Биодоступность,  
биоэквивалентность

### Обзор клинической фармакологии

### Обзор эффективности

### Обзор безопасности

### Заключение о пользе и рисках

# Типичные ошибки

Отсутствует полноценное научное обоснование разработки комбинации

Доклиническая часть досье (сценарий 3 и 4)

- Не представлены сведения о токсических свойствах отдельных компонентов или представлены в кратком виде
- Не проведен анализ возможного взаимодействия действующих веществ
- Не представлена интерпретация выявленных эффектов комбинации
  - в сравнении с отдельными компонентами
- Сравнение эффектов проводится между животными разного вида, при разных путях введения и дозах

Клиническая часть досье

- Вид и объем клинических исследований не соответствует классификационной принадлежности комбинации

Таким образом,

Разрабатываемый комбинированный лекарственный препарат должен быть востребован практической медициной

Состав действующих веществ должен быть рациональным со всех точек зрения, а не только с позиции маркетинга

Программа доклинических и клинических исследований комбинации должна быть тщательно спланирована на основании

- классификационной принадлежности комбинированного лекарственного препарата,
- свойств отдельных действующих веществ,
- подробного научного анализа риска лекарственного взаимодействия