

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

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 года № 1.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях установления единых подходов к подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при подготовке клинической документации (проведении клинических исследований, подтверждении терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых, применять Руководство согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Т. Саркисян

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 14 января 2020 г. № 1

РУКОВОДСТВО

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

I. Общие положения

1. В настоящем Руководстве рассматриваются общие вопросы по подготовке клинической документации лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых, содержащих одно действующее вещество или комбинированных лекарственных препаратов.

2. Целью настоящего Руководства является описание подходов к проведению клинических исследований и подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для контроля течения заболевания и лечения взрослых пациентов, больных бронхиальной астмой и (или) хронической обструктивной болезнью легких, а также детей и подростков, больных бронхиальной астмой (далее – лекарственные препараты для ингаляций).

3. В настоящем Руководстве приводятся сведения по подготовке клинической документации исходя из характеристик ингаляционного устройства лекарственного препарата для ингаляций.

4. Иные вопросы подготовки клинической документации на лекарственный препарат для ингаляций в настоящем Руководстве не рассматриваются.

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" – активируемые 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, выпускаемой из мундштука ингаляционного устройства;

"изучение однократной дозы" – изучение действия однократной дозы 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, одного 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, определяемая 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, определенных Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 и Руководством по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17).

III. Общие вопросы, касающиеся оценки 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. В настоящем разделе приведены 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. Не активируемые дыханием дозирующие ингаляторы под давлением (pMDI) содержат различные пропелленты и другие вспомогательные вещества и могут использовать различные системы доставки, что может привести к различным клиническим исходам. Стандартный не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением требует координации вдоха с приведением в действие ингалятора; активируемые дыханием устройства и использование спейсеров с не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением уменьшают потребность в такой синхронизации. Все не активируемые дыханием дозирующие ингаляторы под давлением должны позволять пациенту применять спейсеры во время ингаляции. Если лекарственный препарат для ингаляций предназначен для детей, то во время фармацевтической разработки следует предусмотреть возможность применения спейсера совместно с этим препаратом. Соответствующие данные об использовании

конкретного спейсера с не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением, содержащего определенное действующее вещество или комбинацию действующих веществ, включаются в регистрационное досье лекарственного препарата для ингаляций.

Активируемые дыханием дозирующие ингаляторы

10. Для работы активируемого дыханием ингалятора (ВОИ) требуется определенная минимальная пиковая скорость вдоха. Если минимальная пиковая скорость вдоха не может быть достигнута пациентом, применение ингалятора будет неэффективным. Таким образом, клиническая программа включает в себя соответствующие данные о минимальной пиковой скорости вдоха, необходимой для приведения в действие активируемого дыханием ингалятора (эти данные могут быть получены при использовании ингаляционного устройства с плацебо) и описание групп пациентов, которые в состоянии выполнить такой вдох, и тех групп пациентов, у которых могут быть проблемы (например, пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей, пациентов с приступом бронхиальной астмы, маленьких детей и др.).

Подходящую группу пациентов следует надлежащим образом обследовать и четко определить для того, чтобы лекарственный препарат использовался соответствующими группами пациентов только по показаниям. В качестве лекарственного препарата сравнения для активируемого дыханием ингалятора может быть использован соответствующий не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением.

11. Если ингаляторы имеют 2 способа приведения в действие (способа активации): ручное управление и активация дыханием, то в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) должно приводиться объяснение для пациентов применяющих эти ингаляторы, а также информация о способах определения неэффективно выполненных ингаляций и случаев, в которых возможен переход от одного способа приведения ингалятора в действие к другому. Оба способа приведения ингалятора в действие следует сопоставить с использованием параметров, предусмотренных разделом IV настоящего Руководства, чтобы определить наличие необходимости в отдельных клинических данных для обоснования каждого метода ингаляции.

Спейсеры и удерживающие камеры

12. Эффективные спейсеры облегчают ингаляцию через не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением и уменьшают количество действующего вещества, осаждающегося в полости рта и глотке, а затем проглатываемого. Использование спейсера рекомендуется всем пациентам, особенно тем, которые испытывают затруднения в координации вдоха и приведения в действие не

активируемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением (например, детям и пожилым людям), а также пациентам, получающим ингаляционные глюкокортикостероиды.

13. Спейсеры обычно увеличивают легочное распределение лекарственного препарата. Однако конкретный спейсер может использоваться по-разному с различными действующими веществами, и конкретное действующее вещество в конкретном не активируемом дыханием дозирующем ингаляторе 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 другой не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением используется с тем же самым спейсером. Разработка не активируемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением всегда включает в себя тестирование по крайней мере 1 конкретного спейсера для использования с конкретным не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением, содержащим определенное действующее вещество. Этот спейсер должен быть подходящим для целевой группы 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 для клинического применения (что может повлиять на реализацию эффекта лекарственного препарата). Например, если инструкции производителя спейсера или удерживающей камеры (*holding chambers*) включают в себя информацию о режиме очистки в ходе применения (еженедельная очистка), следует провести определение респирабельной фракции до и после очистки спейсера или удерживающей камеры. Определение респирабельной фракции допускается модифицировать с целью имитации использования пациентом спейсера или удерживающей камеры (например, временная задержка дыхания между приведением устройства в действие и вдохом, обычное дыхание).

15. Когда в программе разработки получены все данные о лекарственном препарате, вводимом не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением в комбинации с 1 или несколькими отличающимися спейсерами, заключение об эффективности может быть сделано только для конкретных, изученных условий (конкретных не активируемых дыханием дозирующим ингалятором под давлением и спейсера (спейсеров)).

16. Если лекарственный препарат будет применяться со спейсером или без спейсера, то это следует подтвердить соответствующими данными исследований *in vitro*, или исследований *in vitro* и клинических исследований. Если эти данные не соответствуют

критериям, предусмотренным разделом 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 определенного 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 референтного лекарственного препарата назван конкретный спейсер, то референтный лекарственный препарат следует использовать вместе с таким спейсером способом, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.

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

19. Информацию о надлежащем образом исследованном спейсере следует указать в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и на упаковке.

20. Если не активируемый дыханием (обычный) дозирующий ингалятор под давлением может использоваться для детей, в процессе его разработки следует предусмотреть использование ингалятора вместе со спейсером (спейсерами) определенной конструкции, указываемой в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше), а также на упаковке лекарственного препарата для ингаляций (далее – в информации о препарате). Для не активируемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением используется спейсер определенной конструкции. Если не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением предназначен исключительно для применения в отношении детей (и не предназначен для использования в отношении взрослых), он должен быть снабжен спейсером, применяемым с лицевой маской и без нее. Такой спейсер должен подходить для использования соответствующими возрастными группами детей.

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 поступление 1 дозы за одно или несколько нажатий. В дозирующих ингаляторах не под давлением, скорость струи низкая, поэтому ингаляционный маневр занимает больше времени, чем в не активируемых дыханием дозирующих ингаляторах под давлением (без использования спейсера) и в порошковых ингаляторах.

22. Для того чтобы получить достаточное количество действующего вещества, пациент должен вдыхать определенный объем аэрозоля. Для всех пациентов, особенно лиц с ограниченными ингаляционными возможностями (например, детей) следует подтвердить, что объем, необходимый для получения желаемого клинического эффекта, не превышает ингаляционных способностей пациента.

3. Растворы и суспензии для ингаляций

23. Для определенных групп пациентов (например, младенцев, детей младшего возраста, тяжелобольных, пожилых людей и инвалидов) ингаляция лекарственных средств через систему небулайзера является вариантом лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни 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 поступать с использованием любой доступной небулайзерной системы, которая может отличаться от стандартизированной системы, применяемой при разработке таких лекарственных препаратов. Различия в доставляемом объеме аэрозоля между разными небулайзерными системами являются значительными. Лекарственное средство, разработанное для ингаляций с использованием небулайзерной системы, должно иметь установленные характеристики ингаляции 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 описывается в программе разработки с указанием:

- а) вида небулайзера;
- б) выбора несущего газа;
- в) давления несущего газа;
- г) скорости потока несущего газа;

- д) номинального объема заполнения небулайзера;
- е) времени ингаляции (распыления);
- ж) остаточного объема раствора;
- з) входящих в комплект аксессуаров.

25. Небулайзерная система (системы), исследуемая в ходе программы разработки лекарственного препарата для ингаляций, описывается в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше). В информацию о лекарственном препарате для ингаляций включаются 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 лекарственного препарата для ингаляций и к необходимости изменения выбранной для лечения дозы.

Если исследуемый лекарственный препарат для ингаляций был оценен с использованием нескольких видов небулайзерных систем, то по результатам проведенных исследований в информации о таком препарате следует указать, 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 такой же качественный и количественный состав, как и референтный лекарственный препарат, необходимость в проведении клинических исследований этого препарата отсутствует.

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

4. Порошковые ингаляторы

27. Исследования порошковых ингаляторов (DPI) с резервуаром и дозирующим механизмом и порошковых ингаляторов с предварительно распределенной дозой показывают высокий уровень зависимости параметров распределения от воздушного потока по сравнению с не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением и не активируемым дыханием дозирующим ингалятором не под давлением. Поэтому следует представить характеристику скорости потока в отношении групп пациентов, для которых будет предназначен порошковый ингалятор.

28. Регистрационное досье всех видов порошковых ингаляторов включает в себя достаточное количество данных *in vitro*, в том числе описание характеристики

легочного распределения лекарственного препарата в пределах клинически значимых перепадов давления и ограничений воздушного потока.

29. Если для исследуемого порошкового ингалятора установлена высокая зависимость от скорости потока (эффективность лекарственного препарата в значительной степени зависит от скорости потока во время использования), при этом для референтного лекарственного препарата установлена низкая зависимость от скорости потока (скорость потока во время использования лекарственного препарата не оказывает значительного влияния на его эффективность), то в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению в разделе "Показания к применению" в качестве целевой группы указываются только изученные группы пациентов. Экстраполяция на другие группы пациентов, отличные от исследованных групп пациентов, не допускается.

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

31. Использование при проведении клинических исследований в качестве референтного лекарственного препарата порошковых ингаляторов для которых установлена высокая зависимость от скорости потока, не позволяет сделать по результатам клинического исследования заключение о терапевтической эквивалентности изучаемых лекарственных препаратов, если характеристики распределения и скорости потока порошковых ингаляторов на вдохе не стандартизированы. Поэтому эквивалентность таких видов порошковых ингаляторов устанавливается по ряду инспираторных показателей (в том числе по зависимости падения давления от скорости потока) с участием групп пациентов, которые указаны в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата.

5. Исследование нескольких доз лекарственного средства

32. Линейность дозы следует исследовать *in vitro* для исследуемого 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 1 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 2 лекарственных препарата не могут считаться терапевтически эквивалентными. В этом случае исследуемый лекарственный препарат следует модифицировать таким образом, чтобы он совпадал с референтным лекарственным препаратом с точки зрения нелинейности доз (тогда его можно будет считать терапевтически эквивалентным), или терапевтическую эквивалентность исследуемого лекарственного препарата референтному лекарственному препарату следует установить для более чем 1 дозы исследуемого лекарственного препарата (в случае наихудшего сценария – для всех доз 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 следует подтвердить приемлемое соотношение "польза – риск".

Выбор референтного лекарственного препарата следует обосновать. В качестве референтного выбирается оригинальный лекарственный препарат (если этот препарат имеется в наличии).

6. Новые пропелленты и вспомогательные вещества

34. Если вводится новый пропеллент, вспомогательное вещество или комбинация вспомогательных веществ, то в дополнение к стандартной токсикологической и доклинической программам исследований изучается их возможное влияние на клиническую эффективность и безопасность. Могут быть необходимы расширенные данные о безопасности. Следует 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. Лекарственные препараты, содержащие новое действующее вещество, проходят полную программу разработки независимо от типа устройства, посредством которого ингалируется это новое действующее вещество.

2. Известное действующее вещество

36. В рамках ускоренной экспертизы подтверждается терапевтическая эквивалентность воспроизведенных лекарственных препаратов для ингаляций. В некоторых случаях использование только сравнительных данных *in vitro*, полученных с помощью стандартных методов (например, многоступенчатый каскадный импактор (

импинжер)), может считаться приемлемым, если лекарственный препарат удовлетворяет следующим критериям (по сравнению с референтным лекарственным препаратом):

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

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

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

г) любые качественные и (или) количественные различия во вспомогательных веществах не должны влиять на характеристики лекарственного препарата, определяющие его эффективность (например, однородность доставленной дозы и др.), свойства аэрозольных частиц (гигроскопичность, динамику и геометрию струи) и (или) должны быть сходными по воздействию ингаляции на пациента (распределение размера частиц аэрозоля в ротовой полости (глотке и гортани), влияющие на субъективные ощущения пациента в ротовой полости (глотке и гортани), или "охлаждающий фреоновый" эффект);

д) любые качественные и (или) количественные различия во вспомогательных веществах не меняют профиль безопасности лекарственного препарата;

е) объем ингаляции через дозирующее устройство, позволяющий доставить необходимое количество действующего вещества в легкие, должен быть сопоставимым с объемом ингаляции через дозирующее устройство для референтного лекарственного препарата (отличие в пределах $\pm 15\%$);

ж) методы применения ингаляционного дозирующего устройства с целью высвобождения необходимого количества действующего вещества для исследуемого и референтного лекарственных препаратов должны быть сходными;

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

и) количество доставленной дозы действующего вещества должно быть одинаковым (отличие в пределах $\pm 15\%$).

37. Следует обеспечить получение полного объема данных о распределении частиц по размеру для отдельных ступеней (каскадов) валидированным методом с применением многоступенчатого импактора (импинжера). Если не обосновано иное, должны быть получены сравнительные данные *in vitro* зависимости скорости потока аэрозоля от диапазона потоковых скоростей. Этот диапазон следует обосновать по отношению к целевой группе пациентов. Следует провести оценку характеристики

распределения показателя скорости потока аэрозоля в данной группе пациентов (минимальное значение (например, 10-й перцентиль), медиана и максимальное значение (например, 90-й перцентиль)).

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

39. Сравнение исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций следует проводить по ступеням импактора (импинджера) или обоснованной группе ступеней. Оцениваются как минимум 4 ступени. Обоснование строится на предполагаемых уровнях распределения действующего вещества в легких. Следует протестировать как минимум 3 последовательные пробы исследуемого лекарственного препарата и 3 последовательные пробы референтного лекарственного препарата. Максимально допускаемые различия исследуемого и референтного лекарственных препаратов по ступеням импактора (импинджера) при исследовании *in vitro* следует указать и обосновать (стандартным уровнем приемлемости различий является $\pm 15\%$ различия).

40. Для ступени импактора или обоснованной группы ступеней рассчитываются 90-процентные доверительные интервалы для наблюдаемых *in vitro* различий.

41. Заключение об эквивалентности лекарственных препаратов для ингаляций по результатам исследований принимается только в случае, если эти результаты не выходят за границы максимально допустимых различий, которые указаны и обоснованы в заранее утвержденном протоколе исследования. Если исследуемый лекарственный препарат для ингаляций не отвечает всем указанным в настоящем разделе критериям эквивалентности *in vitro*, для подтверждения эквивалентности проводятся 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 лекарственных препаратов для ингаляций могут оказывать значительное влияние на легочное распределение, эффективность и безопасность лекарственных препаратов для

ингаляций. В случае если не подтверждена эквивалентность исследуемого лекарственного препарата референтному лекарственному препарату для ингаляций на основании данных *in vitro*, одним из способов подтверждения его эквивалентной эффективности может быть сравнение легочного распределения.

44. Исследования легочного распределения проводятся в виде двойных слепых перекрестных исследований с использованием клинически значимой дозы лекарственного препарата для ингаляций, которая определяется на основе данных *in vitro*. Эти исследования проводятся в целевой группе пациентов.

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

46. Несмотря на то, что при проведении фармакокинетических исследований получают косвенные данные о распределении лекарственного препарата для ингаляций путем анализа его концентрации в плазме крови или моче, такие исследования более предпочтительны, в связи с тем, что фармакокинетические исследования:

а) просты в выполнении;

б) безопасны (ввиду отсутствия облучения субъектов исследования);

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

г) позволяют легко подтвердить наличие линейной зависимости "доза – ответ".

47. Фармакокинетические исследования оценивают общее системное воздействие лекарственного препарата для ингаляций (для оценки безопасности этого препарата), при этом абсорбция действующего вещества в легких (для оценки легочного распределения и эффективности) должна быть отделена от абсорбции действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. 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;

невозможность оценить в отдельных случаях плазменные (мочевые) концентрации действующего вещества;

высокую вариабельность результатов в случае если плазменные (мочевые) концентрации действующего вещества находятся вблизи нижнего предела их количественного определения.

49. В некоторых случаях эквивалентное легочное распределение, подтвержденное фармакокинетическими исследованиями и данными о безопасности действующего вещества (например, результаты фармакокинетического исследования в рамках изучения фармакологической безопасности), может рассматриваться в качестве достаточного обоснования терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов для ингаляций (если это оправдано). Терапевтическая эквивалентность

доказывается с помощью проведения соответствующих фармакодинамических и (или) клинических исследований.

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

51. В случае если эквивалентное легочное распределение подтверждено при проведении визуализационных исследований, для оценки терапевтической эффективности следует провести соответствующие фармакокинетические исследования или соответствующие клинические исследования.

52. В случае если для оценки терапевтической эффективности взамен фармакокинетических исследований проводятся визуализационные исследования, то заявителю следует обосновать проведение этих исследований.

53. У взрослых проведение исследования легочного распределения (по возможности) и исследования *in vitro* характеристик действующего вещества, сравнивающие новый лекарственный препарат с референтным лекарственным препаратом, следует оценить до проведения терапевтических исследований эквивалентности лекарственного препарата для ингаляций.

54. Проведение исследования легочного распределения у детей не приемлемо. Фармакокинетические исследования проводимые в качестве суррогатной замены клинических исследований эффективности лишь косвенно характеризуют эффективность лекарственного препарата для ингаляций, они увеличивают фармакологическую нагрузку на организм ребенка и не имеют достаточных преимуществ перед фармакодинамическими и (или) клиническими исследованиями по оценке терапевтической эквивалентности. Визуализационные исследования с участием детей также не проводятся.

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 действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций. При изучении системной безопасности следует измерять общую системную экспозицию действующего вещества у целевой группы пациентов, в связи с чем исследование предусматривает определение количества действующего вещества лекарственного препарата, 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. Для оценки биоэквивалентности исследуемого и референтного лекарственного препарата для ингаляций следует сравнить:

- а) максимальную плазменную концентрацию (C_{\max});
- б) площадь под фармакокинетической кривой (AUC);
- в) время достижения максимальной концентрации (T_{\max}).

59. Эквивалентное легочное распределение и эквивалентная системная безопасность 2 лекарственных препаратов для ингаляций подтверждают в случае, если 90-процентный доверительный интервал для каждого параметра находится в пределах диапазона от 0,8000 до 1,2500. В некоторых случаях, например, для активных веществ с узким терапевтическим окном, 90-процентный доверительный интервал может потребовать более жестких ограничений при оценке системной безопасности. Для лекарственных 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 действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций концентрацию действующего вещества измеряют в плазме крови.

Визуализационные исследования

61. Количественное определение легочного распределения 2 лекарственных препаратов для ингаляций в различных зонах легких может быть осуществлено путем измерения радиоактивности в различных сегментах легких. Могут быть использованы двумерные сцинтиграфические методы. Измеряют общее легочное распределение лекарственного препарата, и удельное распределение в центральной, средней и периферической зоне легких, а также в ротоглотке, мундштуке, актуаторе (пусковом механизме) и фильтре выдоха. Эквивалентное легочное распределение 2 лекарственных препаратов для ингаляций может быть подтверждено, в случае если 90-процентный доверительный интервал радиоактивности в каждой области легких находится в пределах диапазона от 0,8000 до 1,2500. Должно быть гарантировано, что радиоизотопная метка лекарственных препаратов для ингаляций оказывает незначительное влияние на характеристики распределения действующего вещества в тканях легких.

2. Фармакодинамические исследования лекарственных препаратов для ингаляций

Общие вопросы подтверждения терапевтической эквивалентности

62. Терапевтическая эквивалентность определяется как эквивалентная эффективность и безопасность нового лекарственного препарата для ингаляций, заявленного на регистрацию, при его сравнении с соответствующим референтным лекарственным препаратом для ингаляций. В случае если эквивалентность исследуемого лекарственного 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 исследованиях легочного распределения и оценки системной безопасности, описанных в подразделе 1 раздела V настоящего Руководства, то терапевтическую эквивалентность следует подтвердить сравнением исследуемого лекарственного препарата для ингаляций с референтным лекарственным препаратом для ингаляций в рамках проведения клинического исследования, дизайн которого статистически валидирован.

63. При использовании различных способов ингаляции, применимых для различных ингаляционных устройств, при оценке терапевтической эквивалентности рекомендовано, чтобы исследуемый и референтный лекарственные препараты для ингаляций ингалировались с применением одинаковых ингаляционных устройств (например, исследуемый и референтный лекарственные препараты для ингаляций вводятся с помощью не активируемого дыханием дозирующего ингалятора под давлением или порошкового ингалятора).

64. В случае если проведение клинических исследований необходимо, и референтный лекарственный препарат для ингаляций имеет зарегистрированное показание, которое включает в себя как бронхиальную астму, так и хроническую обструктивную болезнь легких, проведение исследований терапевтической эквивалентности может потребоваться только на одной группе пациентов. Такие исследования, как правило, легче проводить у пациентов больных бронхиальной астмой. В случае если установлена терапевтическая эквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата референтному лекарственному препарату для ингаляций (в отношении его эффективности и безопасности) по 1 клиническому показанию (бронхиальной астме), то для экстраполяции этих результатов на все показания к применению референтного лекарственного препарата и применения воспроизведенного лекарственного препарата у всех групп пациентов следует представить сравнительные данные исследований *in vitro*, подтверждающие сопоставимое распределение частиц по размеру (подраздел 2 раздела IV настоящего Руководства) в диапазоне скоростей потока и перепада давления для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций.

Проведение клинических исследований с участием пациентов больных бронхиальной астмой

65. Два типа фармакодинамических исследований обеспечивают получение приемлемых для оценки результатов исследования эквивалентности: исследования бронходилатации (оценка улучшения функции дыхательных путей) и бронхопротективные исследования (исследование влияния действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций на гиперреактивность бронхов). Для выполнения требований, предъявляемых к сравнительной эффективности, можно провести исследование бронходилатации или бронхопротективное исследование или оба исследования. Независимо от его типа, исследование следует проводить с участием пациентов больных бронхиальной астмой, у которых сохранена обратимость функции дыхательных путей.

66. У взрослых обратимость функции дыхательных путей оценивается измерением $ОФВ_1$ с подтверждением увеличения (улучшения) $ОФВ_1$ на

\geq

12 % и

\geq

200 мл через 15 минут после ингаляции соответствующего короткодействующего

β_2

-агониста (SABA).

67. У детей в возрасте 6 лет и старше обратимость функции дыхательных путей оценивается 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 может быть выполнена, при условии, что ребенок старше 3 лет, однако, лучшими показателями для контроля фармакодинамических показателей (по сравнению с $ОФВ_1$) является показатель $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ (для обоснования применения показателей $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ для каждой возрастной группы следует привести обзор научных данных, особенно о выборе критериев приемлемости для исследуемых показателей, способах регистрации этих показателей и воспроизводимости результатов). Диагностика бронхиальной астмы у детей младшей возрастной группы затруднена и основывается на клинической оценке симптомов и данных физикального осмотра. Проводимое клиническое исследование должно обладать достаточной чувствительностью, чтобы позволить обнаружить

клинически значимые различия между 2 сравниваемыми лекарственными препаратами. Поэтому, в исследование следует включить пациентов, у которых можно зарегистрировать клинически значимый ответ на лечение.

69. Относительная активность, определяемая как отношение активности исследуемого лекарственного препарата для ингаляций к активности референтного лекарственного препарата для ингаляций, является одним из способов получения итоговой оценки кривых зависимости "доза – ответ" для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций.

70. Также может быть использован подход, связанный с подтверждением эквивалентности, как минимум для 2 доз каждого из сравниваемых лекарственных препаратов для ингаляций по фармакодинамической конечной точке.

71. Для каждого из подходов, указанных в пунктах 69-70 настоящего Руководства минимальным условием является наличие у исследования необходимой аналитической чувствительности. Для доказательства аналитической чувствительности исследования следует изучить по крайней мере 2 ненулевые дозы лекарственного препарата для ингаляций и подтвердить, что величина ответа на больший уровень дозы превосходит величину ответа на меньший уровень дозы. При этом следует изучить более 1 дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций, если не обоснован иной подход.

72. Следует изучить дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций на крутом участке кривой зависимости "доза – ответ". Если выбрана слишком низкая доза исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций на кривой зависимости "доза – ответ" то подтверждение эквивалентности лекарственных препаратов не является убедительным, поскольку эта доза может быть субтерапевтической. Если при проведении исследования выбрана доза в верхней части кривой зависимости "доза – ответ", то полученные для нее эффекты будут наблюдаться также и при использовании более высоких доз, поэтому установить различие между такими дозами не получится и продемонстрированная эквивалентность лекарственных препаратов для ингаляций в такой дозе также не будет достоверной.

73. Эквивалентность безопасности исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций следует подтвердить, посредством изучения эквивалентности на основании фармакокинетических данных, соответствующих сердечно-сосудистых, биохимических и физиологических параметров организма пациента, а также мониторинга нежелательных явлений.

74. При оценке безопасности действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций с помощью фармакодинамических параметров пациентам следует вводить максимальную рекомендуемую дозу лекарственного препарата для ингаляций. Вместе с тем оценку безопасности также следует предусмотреть в исследованиях эффективности (независимо от исследуемой дозы). Продолжительность исследования

безопасности зависит от терапевтического класса исследуемого действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций.

75. 2 лекарственных препарата для ингаляций будут признаны эквивалентными, в случае если полностью выполняются следующие критерии:

а) для сравнительной эффективности лекарственного препарата для ингаляций: сравнение лекарственных препаратов должно быть выполнено 2 способами:

вычисление относительной активности;

оценка влияния исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций в каждой исследованной дозе на клиническую конечную точку.

В отчете об оценке терапевтической эквивалентности следует представить 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 (что позволить сделать заключение об их эквивалентности). Для каждого из этих способов выбранные границы эквивалентности следует заранее установить и надлежащим образом обосновать в протоколе исследования. При этом границы терапевтической эквивалентности для относительной активности находятся как минимум в пределах интервала 0,67 до 1,50;

б) для сравнительной безопасности лекарственного препарата для ингаляций: эквивалентность лекарственных препаратов для ингаляций для системной экспозиции следует подтвердить (по возможности) с помощью фармакокинетических исследований безопасности этих лекарственных (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства). В противном случае подтверждается эквивалентность лекарственных препаратов для ингаляций в отношении соответствующих фармакодинамических переменных безопасности. Не должно быть никаких признаков того, что исследуемый лекарственный препарат для ингаляций менее безопасен чем референтный лекарственный препарат для ингаляций в отношении изменений жизненно важных функций организма, биохимических показателей и частоты возникновения нежелательных явлений.

Бронходилатационные исследования (исследования улучшения функции дыхательных путей)

76. Эквивалентная терапевтическая эффективность может быть исследована путем измерения бронходилатационного (бронхолитического) эффекта исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций с помощью соответствующих первичных и вторичных конечных точек. Продолжительность исследования терапевтической эффективности и выбор первичных и вторичных конечных точек зависят от терапевтического класса исследуемого лекарственного препарата для ингаляций. Чувствительность исследования может быть увеличена за счет включения в

исследование пациентов, со стабильно протекающей бронхиальной астмой, которые получают лечение, не позволяющее оптимально или полностью контролировать заболевание.

77. Не способность лечения оптимально контролировать течение бронхиальной астмы должно быть подтверждено оценкой функции внешнего дыхания, выраженности симптомов, включая ночные симптомы и пробуждения, повседневной деятельности и (или) суточной потребности в короткодействующих

β_2

-агонистах в исходном состоянии пациента (определяемым на этапе включения).

Дизайн исследования должен включать применение, по меньшей мере, 2 доз лекарственного препарата. Если не представлено отдельного обоснования следует использовать двойной слепой дизайн клинического исследования с двойным маскированием исследуемых лекарственных препаратов.

Бронхопротективные исследования (исследования влияния на гиперреактивность бронхов)

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

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

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

79. Бронхопротективные исследования требуют высокой степени стандартизации всех процедур исследования (например, выбор метода провокации, метода генерации аэрозолей, регистрируемых выходных параметров аэрозоля небулайзера, методики процедуры ингаляции и т. д.) и отбора пациентов (например стандартизация физической активности пациентов, исключение суточных вариаций активности, регистрация как минимум 4-х кратного увеличения PC_{20} $ОФВ_1$ после лечения и т. д.). Следует использовать двойной слепой дизайн клинического исследования с двойным маскированием исследуемых лекарственных препаратов, включающий в себя по меньшей мере, 2 дозы каждого из исследуемых лекарственных препаратов. Первичной конечной переменной является провокационная концентрация (PC_{20} $ОФВ_1$) или провокационная доза провоцирующего агента (PD_{20} $ОФВ_1$), которая вызывает 20-процентное падение $ОФВ_1$ и должна измеряться в момент наступления ожидаемого максимального эффекта лекарственного препарата для ингаляций.

3. Исследование терапевтической эквивалентности в зависимости от фармакотерапевтической группы действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций

Бронходилататоры

80. Ингаляционные бронходилататоры делятся на 3 группы:

а) короткодействующие

β_2

-агонисты адренорецепторов (SABA);

б) длительно действующие

β_2

-агонисты адренорецепторов (LABA);

в) антихолинергические препараты.

81. Клинические исследования бронходилататоров могут иметь перекрестный дизайн. Соответствующий отмывочный период между применением лекарственных препаратов для ингаляций следует определить и обосновать в протоколе клинических исследований.

82. В целях оценки возможных эффектов переноса следует документировать исходные измерения перед каждым применением лекарственного препарата для ингаляций.

Короткодействующие

β_2

-агонисты адренорецепторов

83. При оценке эквивалентности эффективности короткодействующих

β_2

-агонистов адренорецепторов приемлемыми видами исследований являются бронходилатационные исследования с однократной дозой или бронхопровокационные исследования.

84. У взрослых первичными переменными в бронходилатационной модели являются OFV_1 AUC (измерение бронходилатации, в течение не менее 80 %

продолжительности действия действующего вещества после однократной ингаляции лекарственного препарата) и изменение $ОФВ_1$ (в соответствующий момент времени). В бронхопровокационном исследовании первичной переменной является $РС_{20}$ $ОФВ_1$ или $РD_{20}$ $ОФВ_1$ (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства).

85. У детей в возрасте 6 лет и старше первичными переменными в бронходилатационной модели являются спирометрические показатели: изменение $ОФВ_1$ либо показатель соотношения $ОФВ_1$ к функциональной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), измеренный в соответствующий момент (моменты) времени, и (или) показатель $ОФВ_1$ АUC измеренный по бронходилатации, в течение не менее 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции лекарственного препарата.

86. У детей дошкольного возраста спирометрия возможна при условии, что возраст ребенка составляет 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 обосновывающий выбор критериев приемлемости для исследуемых показателей, способов регистрации этих показателей и воспроизводимости результатов исследования). Удельное сопротивление дыхательных путей ($sRaw$), измеренное как с помощью плетизмографии, так и других валидированных методов в сочетании с балльной оценкой клинических симптомов по оценочным шкалам, можно использовать у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Пиковую скорость выдоха следует измерять и регистрировать только как вторичную переменную эффективности.

87. В бронхопротективных исследованиях с участием детей в возрасте 6 лет и старше может быть использована провокационная проба с метахолином или физической нагрузкой. У детей дошкольного возраста может быть использована провокационная проба с холодным сухим воздухом или эукапническая гипервентиляция. Первичной переменной будут $РС_{20}$ $ОФВ_1$ метахолина, или $РD_{20}$ $ОФВ_1$ метахолина, или процентное изменение от исходного уровня показателя удельного сопротивления дыхательных путей (измеренного при плетизмографии); могут использоваться также другие валидированные конечные точки.

88. У взрослых безопасность короткодействующих

β .

β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью эквивалентности, основанной на фармакокинетических данных (по возможности) и будет зависеть от лекарственного препарата для ингаляций и качества методики определения

действующего вещества в биологических жидкостях организма) после введения одной дозы (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства).

89. Если эквивалентный уровень безопасности лекарственного препарата для ингаляций не может быть подтвержден на основании фармакокинетического исследования, данные о безопасности должны быть представлены из фармакодинамического исследования. В этом случае профиль безопасности должен быть исследован после введения максимальной рекомендуемой дозы лекарственного препарата для ингаляций. Потребуется регистрация нежелательных явлений и оценка любого парадоксального бронхоспазма, а также запись жизненно важных показателей, электрокардиограмма с измерением интервала QTc и определение лабораторных показателей (включая измерение 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 в том же порядке, что и исследования у взрослых пациентов.

Длительно действующие

β

β_2 -агонисты адренорецепторов

91. Выбор видов исследований для оценки эквивалентности эффективности длительно действующих β_2 -агонистов адренорецепторов является таким 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 длительно действующих β_2 -агонистов адренорецепторов должны быть приняты во внимание при планировании исследования.

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

93. У детей первичные переменные как для бронходилатационных исследований, так и для бронхопротективных исследований, являются такими же, как и для короткодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов, за исключением первичной переменной в бронходилатационных исследованиях с участием детей в возрасте 6 лет и

старше, где OFV_1 AUC (измерение бронходилатации, в течение не менее 80 % продолжительности действия после однократной ингаляции (при этом любое сокращение периода наблюдения подлежит детальному обоснованию)) является более подходящей первичной переменной выбора. Диапазон доз следует изучить в исследованиях с однократным применением лекарственного препарата для ингаляций. Следует провести оценку низких и высоких доз, для того чтобы можно было подтвердить зависимость "доза – ответ".

94. У взрослых безопасность длительно действующих β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью эквивалентности, основанной на фармакокинетических данных (по возможности, и будет зависеть от лекарственного препарата и качества методики определения) после введения одной дозы лекарственного препарата для ингаляций (подраздел 1 раздела V настоящего Руководства). Если эквивалентный уровень безопасности не может быть подтвержден на основании фармакокинетического исследования, данные о безопасности должны быть представлены из фармакодинамического исследования. Профиль безопасности должен быть исследован после введения максимальной рекомендуемой дозы. Потребуются регистрация нежелательных явлений и оценка парадоксального бронхоспазма, а также запись жизненно важных показателей, электрокардиограмма с измерением скорректированного интервала QT (QTc) и определение лабораторных показателей (включая измерение сывороточного калия и глюкозы в плазме крови).

95. У детей безопасность длительно действующих β_2 -агонистов адренорецепторов должна быть исследована с помощью фармакокинетических или фармакодинамических исследований. Фармакодинамические исследования проводятся после назначения максимальной рекомендованной дозы лекарственного препарата для ингаляций.

Антихолинергические препараты

96. Для исследования терапевтической эквивалентности короткодействующих и длительно действующих антихолинергических препаратов проводятся такие же исследования, как и для короткодействующих

β .

β_2 -агонистов адренорецепторов и длительно действующих β_2 -агонистов адренорецепторов. При планировании исследований необходимо принять во внимание различия между препаратами

β .

β_2 -агонистов и антихолинергическими препаратами связанные с началом их действия и продолжительностью эффекта. В любом бронхопровокационном исследовании

провоцирующим агентом должен быть агонист холинергических рецепторов. Безопасность антихолинергических препаратов должна быть изучена с использованием стандартных методик оценки безопасности.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

97. Подтверждение эквивалентной эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов затруднительно. Успешное исследование эквивалентной эффективности требует подтверждения зависимости "доза – ответ", по крайней мере для 2 доз исследуемого лекарственного препарата для ингаляций по сравнению с 2 дозами референтного лекарственного препарата для ингаляций. Дозы исследуемого лекарственного препарата для ингаляций 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 (приведение в действие ингалятора). Это может привести к недопустимому воздействию лекарственного препарата на пациента (например, высокой нагрузке на пациента вспомогательного вещества порошка из порошкового ингалятора). В таких ситуациях может быть оправдано применение только высокодозированных лекарственных препаратов для ингаляций, а для остальной линейки дозировок лекарственных препаратов должна быть подтверждена 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 лекарственных препаратов для ингаляций. Если выбранный дизайн исследования отличается от указанного дизайна, причины этого должны быть обоснованы заявителем.

99. Альтернативным дизайном является двойное слепое, рандомизированное, перекрестное исследование, дизайн которого имеет потенциальное преимущество связанное с возможностью выполнить исследование с участием меньшей группы пациентов. Однако следует учитывать высокий риск неравного переноса эффектов кортикостероидов у пациентов между периодами лечения и потенциальными различиями в исходном состоянии пациентов в начале двух периодов лечения. В протоколе клинического исследования следует определить и обосновать соответствующий период вымывания между периодами в целях контроля влияния какого-либо эффекта переноса на результаты исследования. Применение данного типа исследования следует обосновать и подтвердить ссылками на ранее опубликованные результаты подобных исследований.

100. Существуют 2 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 (оценке улучшения функции дыхательных путей) набранные пациенты должны обладать явно различимым резервом улучшения легочной функции в ответ на введение 2 доз (дозировок) ингаляционного кортикостероида и иметь клинические проявления заболевания. Группа пациентов, которую включают в исследование, должна позволять зарегистрировать клинический ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды и быть максимально однородной, чтобы уменьшить вариабельность данных и увеличить мощность исследования. Целями исследований являются обнаружение значимой зависимости "доза – ответ" и получение оценки разницы между изучаемыми лекарственными препаратами по влиянию на легочную функцию с достаточно узким доверительным интервалом.

У взрослых первичной переменной эффективности ингаляционного глюкокортикостероида должно быть измерение легочной функции (предпочтительно $ОФВ_1$, измеряемый регулярно, (по возможности 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, то ежедневные измерение и регистрация утренней пиковой скорости выдоха в домашних условиях должны быть приняты в качестве первичной переменной эффективности. Измерения $ОФВ_1$, по крайней мере, 1 раз в 2 недели в клинических условиях всегда должны быть включены в качестве вторичной переменной эффективности.

У детей в возрасте 6 лет и старше первичной переменной эффективности также должно быть измерение легочной функции. Основной выбранной первичной переменной эффективности является измерение $ОФВ_1$ и его ежедневная запись в домашних условиях, по возможности, под наблюдением родителей (одного из родителей) или ухаживающего лица. Если регулярное измерение $ОФВ_1$ в домашних условиях не представляется возможным, то утреннее ежедневное измерение и запись пиковой скорости выдоха в домашних условиях могут быть приняты в качестве первичной переменной эффективности, с измерениями $ОФВ_1$ по крайней мере, 1 раз в 2 недели в клинических условиях в качестве вторичной переменной эффективности. Если пиковая скорость выдоха не является первичной переменной эффективности, этот параметр должен ежедневно измеряться и записываться в домашних условиях в качестве вторичной переменной эффективности. Измерение $ОФВ_1$, по крайней мере, 1 раз в 2 недели в клинических условиях должно быть включено в качестве вторичной

переменной эффективности независимо от того, какая используется первичная переменная эффективности ($ОФВ_1$ или пиковая скорость выдоха). Использование пиковой скорости выдоха в качестве первичной переменной эффективности следует специально обосновать.

У детей дошкольного возраста проведение спирометрии возможно при условии, что возраст детей от 3 до 6 лет, при этом вместо $ОФВ_1$ предпочтительно оценивать $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ (в протоколе клинического исследования для обоснования применения в каждой возрастной группе показателей $ОФВ_{0,5}$ или $ОФВ_{0,75}$ следует привести обзор научных данных по выбору критериев приемлемости для изучаемых показателей, способов регистрации этих показателей и обеспечению воспроизводимости полученных результатов). Удельное сопротивление дыхательных путей ($sRaw$), измеренное с помощью плетизмографии или других валидированных методов в сочетании с балльной оценкой клинических симптомов по оценочным шкалам, можно использовать у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Необходимо представлять обоснование выбора переменных эффективности.

При возможности следует использовать электронные дневники (как у взрослых, так и у детей). Длительность периода лечения должна составлять не менее 8 – 12 недель, любой более короткий период лечения следует обосновать. Исследуемая группа пациентов должна быть репрезентативной по отношению к группе пациентов у которой планируется применять лекарственный препарат после его регистрации.

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

У взрослых первичной переменной эффективности является изменение, наблюдаемое в провокационной концентрации или провокационной дозе ингаляционного глюкокортикостероида, например, вызываемое аденозин монофосфатом (АМФ) 20 % ухудшение $ОФВ_1$ (PC_{20} $ОФВ_1$ АМФ или PD_{20} $ОФВ_1$ АМФ). Следует подтвердить чувствительность дизайна исследования к провокационной дозе. Дизайн исследования должен предусматривать применение по меньшей мере 2 доз (дозировок) исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций. Каждая доза исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций должна ингалироваться не менее 4 недель, если не обосновано иное.

У детей в возрасте 6 лет и старше для оценки изменений гиперреактивности дыхательных путей может быть использована провокационная проба с метахолином; при этом первичной переменной эффективности является изменение PC_{20} $ОФВ_1$, или PD_{20} $ОФВ_1$ (подраздел 2 раздела V настоящего Руководства). У дошкольников может быть проведена провокационная проба с холодным сухим воздухом или эукапническая

(в условиях нормального содержания углекислого газа в крови) гипервентиляция. Первичной переменной эффективности является относительное изменение от начального уровня $sRaw$ (измеренного при плетизмографии). Также могут быть использованы другие валидированные конечные точки.

Исследуемая группа пациентов должна быть репрезентативной по отношению к группе пациентов у которых в последующем предполагается применение лекарственного препарата для ингаляций, при этом она обязательно должна включать в себя пациентов больных бронхиальной астмой средней тяжести и известной гиперреактивностью бронхов. Применение такого типа исследования следует обосновать, 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 исходя из чувствительности этой переменной, позволяющей обнаруживать различия между дозами ингаляционных глюкокортикостероидов.

103. В обеих моделях, как для взрослых, так и для детей, балльная 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 в себя проведение исследований уровня выдыхаемого оксида азота и эозинофилов в мокроте, применение валидированных опросников качества жизни и валидированные показатели исходов, сообщаемые пациентами.

105. Следует подтвердить эквивалентную безопасность. Мониторинг безопасности в рамках проведения исследований терапевтической эффективности включает в себя запись местных нежелательных явлений, любых доказательств парадоксального бронхоспазма и оценку системных эффектов.

106. Системную безопасность следует подтвердить с помощью фармакокинетической эквивалентности у взрослых (если это возможно и позволяют характеристики лекарственного препарата и качество анализа). Если системная безопасность не может быть оценена таким образом, следует проводить оценку 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 ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых необходимо проводить оценку влияния на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему. 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 эффективности) и C_{max} . Продолжительность лечения при проведении такого исследования следует обосновать и обеспечить достижение равновесного состояния в целях проведения оценки и сравнения потенциальных системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов исследуемого, и референтного лекарственных препаратов. Исследование проводится с участием пациентов больных бронхиальной астмой. Все измерения проводятся в условиях контролируемой и полностью протестированной обстановки. Для выполнения этого условия в дни, когда выполняются измерения, пациенты должны находиться в стационаре.

108. Данные о безопасности, полученные у взрослых больных бронхиальной астмой, или в иной группе взрослых пациентов (которая является в данном случае суррогатной группой), не могут быть экстраполированы на детей. Случаи, при которых необходимо проведение оценки системной безопасности у детей, описаны в разделе VIII настоящего Руководства.

109. Системную безопасность следует подтвердить с помощью фармакодинамической эквивалентности с использованием 2 различных, но релевантных тестов или с помощью фармакокинетической эквивалентности, если это возможно и оправдано (раздел VIII настоящего Руководства).

110. Возможность использования фармакокинетических данных будет зависеть от особенностей лекарственного препарата и качества выполнения анализа концентраций действующего вещества в биологических жидкостях. Фармакокинетические данные следует использовать только при наличии достаточного объема публикуемой информации о системных эффектах референтного лекарственного препарата в отношении гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы у детей. Если использование фармакокинетических данных всесторонне обосновано, их может быть достаточно для оценки эквивалентной системной безопасности лекарственного препарата для ингаляций у детей. Таким образом, системная безопасность у детей подтверждается путем выполнения как минимум одного из следующих условий:

а) проведение 2 фармакодинамических оценок безопасности – оценки системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему и оценки влияния на рост (с использованием суррогатного маркера), или

б) проведение фармакокинетической оценки, если это возможно и поддается обоснованию.

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

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

повторная оценка изменения концентрации кортизола в плазме крови в течение 12 часового периода по отношению к начальному уровню, измеряемая с помощью AUC (в качестве первичной переменной) и C_{max} . Продолжительность лечения при таком исследовании следует обосновать, а также следует обеспечить достижение равновесного состояния, в целях проведения оценки и сравнения потенциальных системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Исследование проводится с участием детей больных бронхиальной астмой. Все измерения должны проводиться в условиях контролируемой обстановки. 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 при оценке влияния ингаляционных глюкокортикостероидов на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему, однако этот тест является более подходящим для оценки пациентов с высокими уровнями кортизола в моче по сравнению с пациентами у которых наблюдаются низкие уровни. При сборе образцов мочи всегда встречаются затруднения, образцы мочи часто являются неполными, что приводит к сложности в интерпретации, и в дальнейшем результаты исследования могут иметь небольшую ценность. Поэтому такое исследование функции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы не считается оптимальным, но если оно проводится, моча должна быть собрана в условиях контролируемой обстановки. Для достижения этой цели дети должны находиться в стационаре в те дни, когда проводится сбор мочи.

Оценка гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы путем проведения исследования спонтанной секреции кортизола может идентифицировать только детей, имеющих довольно серьезные отклонения 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 и не могут отвечать соответствующим увеличением концентрации кортизола в сыворотке крови во время

стресса (например, инфекции, травмы и т. д.). В процессе проведения исследования эти дети не могут быть заранее идентифицированы путем измерения кортизола в плазме крови и в моче, как описано выше. Поэтому важно, чтобы оценка системной безопасности лекарственного препарата для ингаляций у детей всегда включала 2 различных фармакодинамических исследования безопасности, описанных выше. 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. При этом оценку роста следует рассматривать одновременно с оценкой воздействия на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую систему, при которой системная безопасность устанавливается путем выполнения исследований фармакодинамической эквивалентности с выполнением:

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

б) кнемометрии, которая не относится к показателям оценки линейного роста, но является чувствительным фармакодинамическим тестом для оценки системного действия глюкокортикостероидов, позволяющим установить его влияние на организм путем замедления скорости роста костей голени. Краткосрочные изменения, подтверждающие 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 глюкокортикостероидов на рост человека. Тем не менее, кнемометрия является чувствительным и полезным методом используемым в качестве суррогатного маркера роста, если исследуемый лекарственный препарат сравнивают с хорошо известным референтным лекарственным препаратом с четко определенным профилем безопасности. Используемая таким образом кнемометрия может быть показателем эквивалентности. Кнемометрия является валидированным, точным, воспроизводимым, но продолжительным исследованием. Поэтому продолжительность кнемометрии менее 4 недель следует специально обосновывать.

114. Если фармакокинетические исследования с участием детей проводятся для оценки системной безопасности, концентрация действующего вещества должна быть измерена в плазме.

115. Любые методы оценки системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых у взрослых или детей должны быть описаны и обоснованы в программе исследований и в регистрационном досье лекарственного препарата для ингаляций.

116. В соответствии с пунктом 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 Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) за научной и предрегистрационной консультацией в соответствии с законодательством этих государств.

4. Исследование терапевтической эквивалентности в зависимости от вида лекарственного препарата

Комбинированные лекарственные препараты

117. В отношении 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 лекарственного 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 рамках проведения одного исследования, в котором предусмотрены критерии оценки, позволяющие оценить оба активных компонента комбинации в отдельности (необходимо определить совместные первичные критерии эффективности, по одному для каждого компонента комбинации). Дизайн исследования включает в себя 2 дозы каждого комбинированного лекарственного препарата (исследуемый и референтный комбинированный лекарственные препараты) в целях определения статистически значимой зависимости "доза – эффект".

118. Кроме установления терапевтической эквивалентности, в отношении комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих

β .

β -агонистов адренорецепторов могут быть проведены отдельные исследования, оценивающие каждый отдельный действующий компонент. Эффективность компонента длительнодействующих β_2 -агонистов адренорецепторов может быть оценена после проведения ингаляции однократной дозы путем измерения бронходилатации на протяжении, по крайней мере, 80 % времени действия этого компонента, или при проведении бронхопровокационных исследований. Эффективность компонента ингаляционных глюкокортикостероидов оценивается при

изучении многократных (повторных) ингаляций дозы на протяжении всего времени проведения исследования (в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства).

119. В отношении новых комбинированных лекарственных препаратов (препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ) при отсутствии одобренного референтного лекарственного препарата с фиксированной комбинацией действующих веществ в качестве группы сравнения, кроме группы с использованием комбинации монокомпонентных лекарственных препаратов, необходимо включение дополнительной группы, которая бы получала в качестве воздействия только 1 монокомпонентный лекарственный препарат, содержащий ингаляционные глюкокортикостероиды. Группа лечения, получающая только 1 ингаляционный глюкокортикостероид может получать ту же дозу глюкокортикостероида, что и группа получающая комбинированный лекарственный препарат, или в качестве альтернативного режима дозирования допускается использовать более высокие дозы ингаляционного глюкокортикостероида. Для регистрации таких лекарственных препаратов представляется полное регистрационное досье.

120. Оценка безопасности комбинированных лекарственных препаратов и оценка безопасности отдельных действующих веществ проводится в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства.

121. Комбинированные лекарственные препараты для детей разрабатываются в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства, если не обосновано иное.

Наборы для ингаляций и специальные средства в ингаляционной терапии

122. Применение наборов для ингаляций допустимо в исключительных случаях с учетом необходимых обоснований. К таким случаям относятся:

а) улучшение 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;

б) увеличение 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 с участием целевой группы пациентов.

123. В соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, по вопросу формата подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата для ингаляций в виде набора для ингаляций разработчик (производитель) вправе обратиться в уполномоченные органы или экспертные организации государств-членов за научной и предрегистрационной консультацией в соответствии с законодательством этих государств.

VI. Клинические исследования и изменение спецификаций

124. Спецификация лекарственного препарата для ингаляций составляется на основании фармацевтических данных серий такого препарата, использованных в клинических исследованиях. Любые изменения в указанных спецификациях (например, изменение дозы мелкодисперсных (тонкодисперсных) частиц) также должны быть подтверждены данными полученными на сериях лекарственного препарата, прошедших клинические исследования.

125. Расширение границ критериев приемлемости для показателей качества, включенных в спецификацию лекарственного препарата для ингаляций, не может выполняться после завершения клинических исследований лекарственного препарата для ингаляций без пересмотра результатов его клинического изучения.

VII. Лекарственные препараты для лечения хронической обструктивной болезни легких

126. Клинические исследования лекарственных препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких следует проводить в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства. При этом не допускается использование в качестве целей исследования показателей, установленных для группы пациентов больных 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 (ХОБЛ).

VIII. Особенности проведения исследований лекарственных препаратов для ингаляций с участием детей и подростков

127. Для разработки лекарственных препаратов для ингаляций для применения у детей и подростков, при подтверждении терапевтической эквивалентности 2 лекарственных препаратов для ингаляций, следует провести фармакокинетические и фармакодинамические и (или) клинические исследования. Такие исследования проводятся для всего возрастного диапазона детского возраста, при этом следует,

исходя из информации о предполагаемом применении лекарственного препарата для ингаляций, предусмотреть их проведение отдельно для каждой возрастной подгруппы (менее 2 лет, от 2 до 5 лет, от 6 до 12 лет).

128 Клинические исследования могут проводиться с участием подростков, при этом следует обосновать, для каких возрастных групп подростков исследование будет проводиться, а для каких нет.

129. Данные, полученные в ходе проведения исследований с участием взрослой популяции, следует учитывать при разработке лекарственного препарата для детей. Существуют различия между взрослыми и детьми и, особенно, детьми младшего возраста (а также между детьми больными бронхиальной астмой и детьми с нормальной функцией дыхательных путей), которые могут повлиять на результаты оценки эффективности и безопасности применения лекарственного препарата у детей. Поэтому экстраполяция результатов исследований у взрослых на детей может быть небезопасна и неоправдана для следующих видов исследований:

- а) исследование, проводимое с участием взрослых;
- б) исследование, проводимое с участием взрослых в сочетании с данными *in vitro*;
- в) исследование, проводимое с участием суррогатной группы взрослых пациентов;
- г) исследование, проводимое с участием здоровых детей.

Лекарственные препараты могут быть эквивалентными у взрослых, но могут быть неэквивалентны у детей.

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

131. Характеристики устройства доставки, которым комплектуется лекарственный препарат для ингаляций, могут не позволять правильно его применить у детей. Это может привести к изменению соотношения "польза – риск" для лекарственного препарата у ребенка по сравнению с тем, которое наблюдалось у взрослых в связи с тем, что:

- а) использование не активируемых дыханием дозирующих ингаляторов под давлением ребенком младшего возраста не позволяет добиться такого же эффекта, что при использовании взрослыми, поскольку дети младшего возраста не способны обеспечить необходимый уровень координации вдоха лекарственного препарата и запуска устройства, что в результате может привести к потере терапевтического эффекта;

б) использование спейсера с не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением может увеличить количество поступающей в легкие вдыхаемой дозы лекарственного препарата до 200 %, в зависимости от характеристик спейсера, возраста детей и техники ингаляции. При сравнении 2 лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых с не активируемым дыханием дозирующим ингалятором под давлением, эквивалентность может быть подтверждена при условии их применения без спейсера, но не будет подтверждена при применении их со спейсером;

в) благодаря внутреннему сопротивлению ингалятора сухого порошка такой ингалятор труднее использовать у детей, чем у взрослых. Поэтому при сравнении 2 ингаляторов сухого порошка, которые могут быть эквивалентны у взрослых, такая эквивалентность может быть не подтверждена у детей, для которых характерна более низкая пиковая скорость вдоха (пиковый инспираторный поток).

132. Риски и нежелательные реакции применения ингаляционных глюкокортикостероидов отличаются в разных возрастных группах. Дети и молодые люди по сравнению с пожилыми людьми более восприимчивы к системным нежелательным явлениям, в том числе, угрожающим жизни. Поэтому если подтверждена эквивалентность сравниваемых лекарственных препаратов в отношении системной безопасности у взрослых, это не может являться доказательством эквивалентной безопасности лекарственных препаратов у детей. С другой стороны, местные нежелательные явления гораздо реже встречаются у детей, чем у взрослых. Таким образом, различия, существующие между исследуемым и референтным лекарственными препаратами для ингаляций, могут быть клинически незначимы у взрослых, но клинически значимы у детей.

133. Если новый лекарственный препарат для ингаляций предназначен для применения у детей, следует подтвердить его эквивалентную эффективность и безопасность. Следует определить диапазон доз применения у детей. Новый лекарственный препарат (с определенным соответствующим спейсером и без определенного соответствующего спейсера, если активное вещество доставляется через не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением) должен позволять достигнуть такой же величины нижней границы диапазона доз, разрешенного для использования у детей как и референтный лекарственный препарат для ингаляций. Иногда это условие будет требовать разработки новой более низкой дозировки лекарственного препарата. Если референтный лекарственный препарат для ингаляций не разрешен для применения у детей, возможно проведение полной клинической разработки нового лекарственного препарата, предназначенного для детей, которая включает в себя определение диапазона доз, интервала между приемами лекарственного препарата, минимально эффективной дозы и максимальной общей суточной дозы лекарственного препарата для ингаляций. В дополнение к подтверждению эквивалентной эффективности следует подтвердить, что профиль

безопасности является неизменным или улучшается по сравнению с референтным лекарственным препаратом, особенно в отношении системной безопасности для максимальных значений диапазона разрешенных к применению доз.

134. Если показания для применения лекарственного препарата включают в себя его применение у детей, следует руководствоваться следующим алгоритмом клинической разработки лекарственного препарата:

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

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

дозированное устройство исследуемого лекарственного препарата представляет собой не активируемый дыханием дозирующий ингалятор под давлением со спейсером, идентичный устройству референтного лекарственного препарата, который применяется в педиатрической популяции, или дозирующее устройство исследуемого лекарственного препарата снабжено спейсером, аналогичность которого подтверждена в соответствии с подразделом 1 раздела III настоящего Руководства;

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

ингаляционное устройство исследуемого лекарственного препарата не идентично ингаляционному устройству референтного лекарственного препарата, применяющегося в педиатрической популяции;

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

Для обоснования отказа от проведения клинических исследований с участием детей следует представить сравнительные данные исследования эквивалентности *in vitro* исследуемого и референтного лекарственных препаратов для ингаляций, в которых установлено сопоставимое распределение частиц по размерам с учетом скорости воздушного потока и клинически приемлемый для детей диапазон перепада давления и объема воздуха (в соответствии с подразделом 4 раздела IV и подразделом 2 раздела V настоящего Руководства). При этом если существуют различия в скоростях воздушного потока между исследуемым и референтными лекарственными препаратами для

ингаляций, путем проведения соответствующих исследований следует подтвердить терапевтическую эквивалентность этих лекарственных препаратов для ингаляций у детей (в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства);

в) в детской популяции следует провести клинические исследования оценки способности детей 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 следующие условия:

ингаляционное устройство исследуемого лекарственного препарата не идентично ингаляционному устройству референтного лекарственного препарата, применяемого в педиатрической популяции;

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

Результаты клинических исследований способности детей выполнять минимальный дыхательный маневр (создавать минимальную пиковую скорость выдоха (в соответствии с разделом 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 по размерам с учетом скорости воздушного потока и клинически приемлемый 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, путем проведения соответствующих исследований следует подтвердить терапевтическую эквивалентность этих лекарственных препаратов у детей, в соответствии с подразделом 2 раздела V настоящего Руководства.

135. Если для обоснования отказа от проведения клинических исследований не применимо ни одно из описанных в пункте 134 настоящего Руководства условий, следует провести клиническую разработку лекарственного препарата с участием детей, включающую в себя подтверждение терапевтической эквивалентности в отношении эффективности и безопасности лекарственного препарата для ингаляций, применяемого у детей. Эквивалентная эффективность подтверждается путем проведения соответствующих фармакодинамических и (или) клинических исследований эффективности лекарственного препарата для ингаляций (или исследования бронходилатации, которые оценивают улучшение дыхательной функции, или бронхопротективные исследования (в соответствии с подразделом 1 раздела V настоящего Руководства). Следует провести оценку клинически значимых и соответствующих возрасту переменных эквивалентной эффективности (первичных и

вторичных – по мере необходимости). Доказательная база в отношении лучших (предпочтительных) методов оценки бронходилатации и бронхопротекции у детей ограничена, поэтому их выбор должен основываться на научных данных и результатах оценки экспертами в данной области педиатрии. Выбранные для оценки бронходилатации и бронхопротекции у детей параметры, характеризующие эффективность лекарственного препарата для ингаляций следует обосновать.

136. Следует доказать эквивалентную безопасность лекарственного препарата для ингаляций. Системную безопасность следует подтвердить результатами изучения фармакокинетической эквивалентности, если это возможно и оправдано, или фармакодинамической эквивалентности. Возможность использования фармакокинетических данных будет зависеть от особенностей лекарственного препарата для ингаляций и качества анализа концентрации действующего вещества лекарственного препарата для ингаляций в биологических жидкостях. Если использование фармакокинетических данных обосновано, эти данные могут быть достаточными для подтверждения эквивалентной системной безопасности исследуемого лекарственного препарата для ингаляций у детей. Для фармакодинамической оценки лекарственного препарата для ингаляций следует провести оценку ингаляции максимальной рекомендуемой общей суточной дозы и оценку режима применения более низких доз лекарственного препарата в течение соответствующего периода времени.

137. Следует 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, следует выполнить стратификацию по возрастным группам.

139. 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 путем проведения анализа клинической конечной точки эффективности, границы эквивалентности должны быть специально обоснованы, а не экстраполированы из исследований с участием взрослых. При обосновании выбранных границ эквивалентности следует учитывать возраст исследуемых и тяжесть их бронхиальной астмы.

Особенности проведения клинических исследований с участием подростков

140. Для популяции подростков в возрасте от 12 до 17 лет, возможно подтверждение терапевтической эквивалентности на основе данных, полученных в исследованиях с участием взрослых, если конкретные исследования были проведены с

участием детей младше 12 лет. Если проведение отдельного исследования не представляется возможным, в исследование, проводимое с участием взрослых, следует включить достаточное количество подростков, чтобы был изучен весь предполагаемый возрастной диапазон (от 12 лет и старше). Стратификация в возрастных группах от 12 до 17 лет и от 18 лет и старше не является обязательной. Однако полученные данные по эффективности и безопасности в 2 возрастных группах должны быть задокументированы и проанализированы отдельно, если это возможно. Если исследования с участием детей (младше 12 лет) не проводились, могут потребоваться клинические данные, полученные в ходе проведения отдельного исследования с участием подростков.

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

141. Поскольку профиль безопасности используемых в настоящее время известных вспомогательных веществ хорошо охарактеризован, в том числе в составе лекарственных препаратов для ингаляций, дополнительные исследования безопасности для таких лекарственных препаратов не проводятся. 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 следует провести полное токсикологическое исследование с участием животных для каждого нового вспомогательного вещества в составе лекарственного препарата, но такое исследование не исключает в дальнейшем необходимости проведения исследований клинической безопасности с участием человека.

142. Программа по изучению безопасности преследует 2 цели:

а) определение безопасности нового вспомогательного вещества в составе лекарственного препарата;

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

143. Оценка нового вспомогательного вещества или комбинации новых вспомогательных веществ проводится только 1 раз, но оценка взаимодействий проводится в отношении каждого действующего вещества в сочетании с этим новым

вспомогательным веществом или этой комбинацией новых вспомогательных веществ. Если изменения в системной безопасности или абсорбции наблюдаются в ходе проведения этих исследований взаимодействия, следует провести количественную оценку этих изменений и оценку долгосрочной безопасности.

144. Следует провести оценку долгосрочной безопасности изменений вспомогательного вещества или комбинации вспомогательных веществ.

© 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан»
Министерства юстиции Республики Казахстан