



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



PerLek – ЕАЭС

# Обзор требований и особенности проведения клинических исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения

Иванова Ольга Юрьевна  
Заместитель начальника управления №1  
по эффективности и безопасности

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Решение Евразийской экономической комиссии №85  
от 03.11.2016 г. «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных  
средств для медицинского применения»

Приложение N 9  
к Правилам проведения исследований  
биоэквивалентности лекарственных  
препаратов в рамках Евразийского  
экономического союза

**ТРЕБОВАНИЯ**  
**К ПРОВЕДЕНИЮ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО**  
**ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КОРТИКОСТЕРОИДНЫХ**  
**ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

введены [решением Совета Евразийской  
экономической комиссии](#)  
от 04.09.2020 N 67)



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

# Нормативно-правовая база



РегЛек – ЕАЭС

---

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

## Guidance for Industry

*The FDA published Good Guidance Practices in February 1997.  
This guidance was developed and issued prior to that date.*

Additional copies are available from:  
Office of Training and Communications  
Division of Communications Management  
Drug Information Branch, HFD-210  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857



Clinical investigation of corticosteroids intended for use of the skin (PDF/52.53 KB)

Adopted

First published: 01/02/1987

Last updated: 01/02/1987

Legal effective date: 01/08/1987

3CC26A

<b>Keywords</b>	Corticosteroid, skin, vasoconstriction response
<b>Description</b>	This document provides a guidance on the clinical development of corticosteroids intended for use on the skin. It aims to facilitate the application of Directive 75/318/EEC, as amended. Read together with <a href="#">questions</a> and <a href="#">answers</a> .

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**QUESTIONS AND ANSWER ON GUIDELINE TITLE: CLINICAL INVESTIGATION OF  
CORTICOSTEROIDS INTENDED FOR USE ON THE SKIN**

**AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY**

4 October 2006

**ADOPTION BY CHMP**

16 November 2006

**KEYWORDS**

Corticosteroid; skin; guidance



## Draft guideline on quality and equivalence of topical products

Draft Agreed by QWP	7 June 2018
Adoption by CHMP for release for consultation	18 October 2018
Start of public consultation	14 December 2018
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2019
Agreed by QWP	
Adopted by CHMP	
Date for coming into effect	

### **Annex IV Vasoconstriction assay for corticosteroids**



## Классификация местных глюкокортикостероидов по биологической активности (основывается на результатах вазоконстрикторного теста)



Potency	Generic name
Class 1 (superpotent)	Clobetasol propionate 0.05%
	Halobetasol propionate 0.05%
	Diflorasone diacetate 0.05%
	Diflucortolone valerate 0.3%
Class 2 (potent)	Betamethasone dipropionate 0.05%
	Mometasone furoate 0.1%
	Halcinonide 0.1%
	Fluocinonide 0.05%
	Desoximetasone 0.25%, 0.05%
Class 3 (potent, upper/ midstrength)	Amcinonide 0.1%
	Betamethasone dipropionate 0.05%
	Betamethasone valerate 0.1%
	Difluprednate 0.05%
Class 4 (midstrength)	Desoximetasone 0.25%
	Mometasone furoate 0.1%
	Methylprednisolone aceponate 0.1%
	Triamcinolone acetonide 0.1%
	Fluocinolone acetonide 0.025%
Class 5 (lower midstrength)	Budesonide 0.025%
	Desoximetasone 0.05%
	Fluticasone propionate 0.05%
	Triamcinolone acetonide 0.1%
	Hydrocortisone butyrate 0.1%
	Hydrocortisone valerate 0.2%
	Fluocinolone acetonide 0.025%
	Betamethasone valerate 0.05%
	Prednicarbate 0.25%
Class 6 (mild strength)	Clobetasol butyrate 0.05%
	Prednisolone valeoroacetate 0.3%
	Alclometasone dipropionate 0.05%
Class 7 (least potent)	Desonide 0.05%
	Hydrocortisone 2.5%, 1%
	Dexamethasone 0.1%
	Flumethasone pivalate 0.02%
	Flucortin butylester 0.75%
	Prednisolone acetate
	Prednisolone valeroacetate
Hydrocortisone butyrate propionate	

Кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения

Концентрация действующего вещества или его метаболитов не может быть оценена в доступных биологических жидкостях

Фармакодинамическое  
исследование *in vivo*



позволяют получить приемлемые  
данные о биоэквивалентности  
при участии относительно  
небольшого количества  
субъектов

Клиническое исследование  
*in vivo*



- большое число субъектов
- не обладают достаточной чувствительностью



Метод модифицированного биоанализа сужения сосудов по  
Стаутон-МакКензи

Метод обусловлен свойством кортикостероидов вызывать  
побледнение кожи вследствие сужения микрососудов кожи

Данное свойство связано с количеством действующего вещества,  
поступившего в кожу, и может являться основанием для сравнения  
поступления действующего вещества из 2 потенциально  
эквивалентных составов кортикостероидных лекарственных  
препаратов для местного применения

Указанный метод предполагает оценку длительности воздействия  
для контроля дозы вводимых кортикостероидных препаратов для  
местного применения



- AUEC** - площадь под кривой эффекта
- D<sub>1</sub>** - длительность воздействия дозы, равная примерно 0,5 x ED<sub>50</sub>
- D<sub>2</sub>** - длительность воздействия дозы, равная примерно 2 x ED<sub>50</sub>
- E<sub>0</sub>** - исходный эффект
- E<sub>max</sub>** - максимальный эффект
- ED<sub>50</sub>** - длительность воздействия дозы, при применении которой эффект составляет половину от максимального

Пилотное исследование  
(только с референтным  
препаратом)



зависимость  
"длительность  
воздействия  
дозы - ответ"



- $E_{\max}$
- $ED_{50}$
- $D_1$
- $D_2$

Опорное клиническое  
исследования  
биоэквивалентности *in vivo*



- $ED_{50}$  по результатам  
пилотного исследования
- AUЕC
- $D_1$
- $D_2$

Линейность

Правильность

Прецизионность

Чувствительность

Каждый субъект исследования с использованием метода фармакодинамического биоанализа выступает в роли «детектора», отвечающего на известное или неизвестное количество действующего вещества

Для биоанализа сужения сосудов применяется модель оценки  $E_{\max}$ , или соответствующая сигмоидальная модель  $E_{\max}$

Определение минимальной дозы является аналогом определения нижнего порога количественного определения концентрации действующего вещества в крови

Установление  
зависимости "доза  
- эффект"



- метод длительности воздействия дозы;
- метод разбавления;
- метод поверхности.

Результаты разработки и валидация биоанализа  
должны быть документально оформлены

Аппаратная хроаметрия/  
хроаметр (колориметра)

Побледнение кожи следует  
оценивать за 2 последовательных  
24-часовых интервала (48 часов)

Показатели степени  
сужения сосудов,  
скорректированные по  
исходному значению  
состояния сосудов на  
контрольных участках  
кожи без нанесения ЛП  
(AUEC в контрольной  
группе), должны  
подтвердить, что у  
субъектов исследования  
**отсутствуют:**

Визуальная оценка

Разрешается при соответствующей  
валидации с установлением корреляции  
между измерениями хроаметра  
(колориметра) и **ВИЗУАЛЬНЫМИ**  
оценками

- разница в ответах кожи левой и правой  
рук на лекарственный препарат

- влияние на величину ответа места  
нанесения лекарственного препарата на  
кожу руки, расположенного не ближе 3 -  
4 см до локтевой ямки или до запястья

- целью пилотного исследования является оценка зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» → опорное исследование
- пилотное исследование следует проводить в каждом исследовательском центре для каждого референтного лекарственного препарата в исследовании
- проводится только в **отношении референтного препарата**
- исследования проводятся с участием **12 субъектов**
- необходима рандомизация участков нанесения по длительности воздействия дозы
- длительность воздействия дозы от 0,25 до 6,0 часов
- необходим контрольный необработанный участок кожи на каждой руке
- хронометрическая оценка фармакодинамического ответа должна проводиться через разные промежутки времени
- при наличии нескольких дозировок, пилотное и опорное исследования следует проводить с лекарственным препаратом в максимальной дозировке (для других дозировок возможен биоэвивер)



- субъект имеет верифицированный диагноз "здоров";
- у субъекта наблюдается выраженное сужение сосудов в ответ на применение кортикостероидного лекарственного препарата для местного действия (субъект, ответивший на лечение);
- наличие подписанного информированного согласия субъекта;
- готовность субъекта соблюдать условия проведения исследования.



- клинически значимая артериальная гипертензия или болезни системы кровообращения;
- курение в течение 1 недели до начала исследования и во время исследования;
- потребление более 500 мг кофеина в день до начала или во время исследования (чашка кофе содержит около 85 мг кофеина);
- клинически значимая алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе;
- использование дерматологических лекарственных препаратов для местного применения, наносимых на переднюю поверхность предплечий (включая предшествующее нанесение кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения на определенный участок кожи в ходе фармакодинамического исследования) в течение 1 месяца до начала исследования;
- нежелательные реакции на кортикостероидные лекарственные препараты местного или системного действия;
- любое заболевание в анамнезе или в настоящее время (включая активный дерматит) или любое другое дерматологическое состояние, которые могут существенно повлиять на фармакодинамический ответ на вводимый лекарственный препарат;



- необходимость удаления с передних поверхностей предплечий субъекта волос, не позволяющих обеспечить нанесение соответствующей дозы лекарственного препарата на поверхность кожи;
- применение субъектом любых вазоактивных лекарственных препаратов, способных повлиять на кровоток (вазоконстрикторов или вазодилататоров), независимо от порядка отпуска этих лекарственных препаратов (по рецепту или без рецепта). Примерами таких лекарственных препаратов являются нитроглицерин, гипотензивные и антигистаминные лекарственные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе аспирин), сиропы от кашля или сиропы для симптоматического лечения острой респираторной вирусной инфекции, содержащие антигистаминные действующие вещества и (или) фенилпропаноламин, а также лекарственные препараты содержащие фентоламин;
- любое очевидное различие в цвете кожи рук субъекта.

- не допускаются физическая нагрузка на руки, а также интенсивная физическая нагрузка на организм в целом;
- не допускается принимать ванну или душ в период нанесения лекарственного препарата и в период оценки реакции кожи;
- не допускается нанесение косметических продуктов в виде мягких форм (кремов, смягчающих средств или аналогичных продуктов) на предплечья в течение 24 часов до начала исследования и в течение всего периода исследования.

Нанесения референтного калибровочного стандарта на 2 уровнях длительности воздействия дозы (каждый субъект)

$D_1$  (калибровочный стандарт с более короткой длительностью воздействия дозы)

$D_2$  (калибровочный стандарт с большей длительностью воздействия дозы)

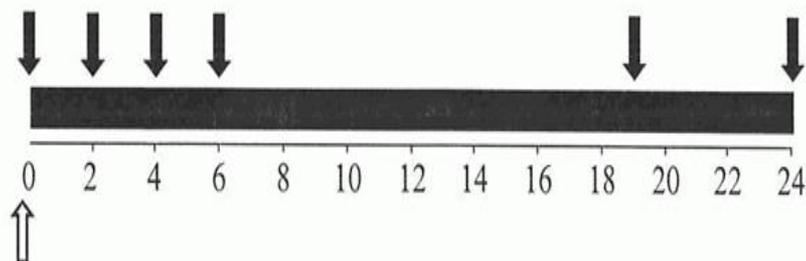
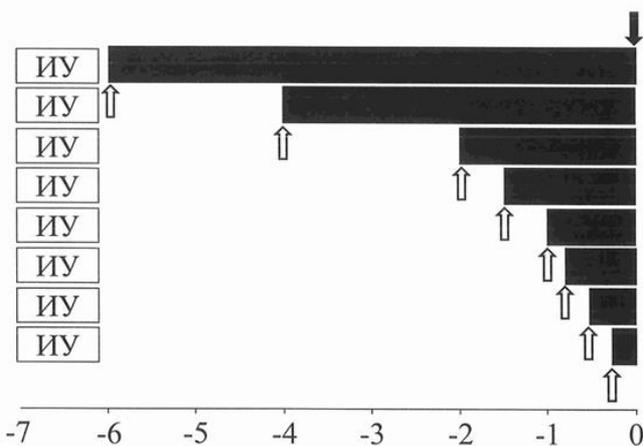
$$\frac{\text{AUEC в момент } D_2}{\text{AUEC в момент } D_1} \geq 1,25$$

где:

AUEC в момент  $D_2 = 0,5 \times (\text{AUEC в момент } D_2 \text{ (левая рука)} + \text{AUEC в момент } D_2 \text{ (правая рука)})$ ;  
AUEC в момент  $D_1 = 0,5 \times (\text{AUEC в момент } D_1 \text{ (левая рука)} + \text{AUEC в момент } D_1 \text{ (правая рука)})$ .

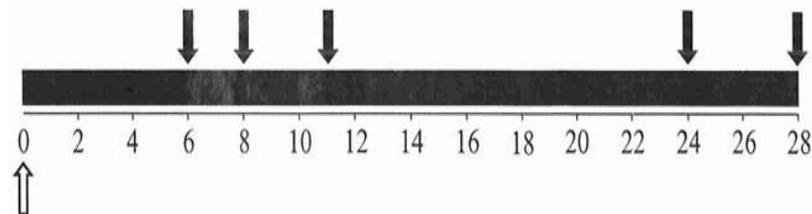
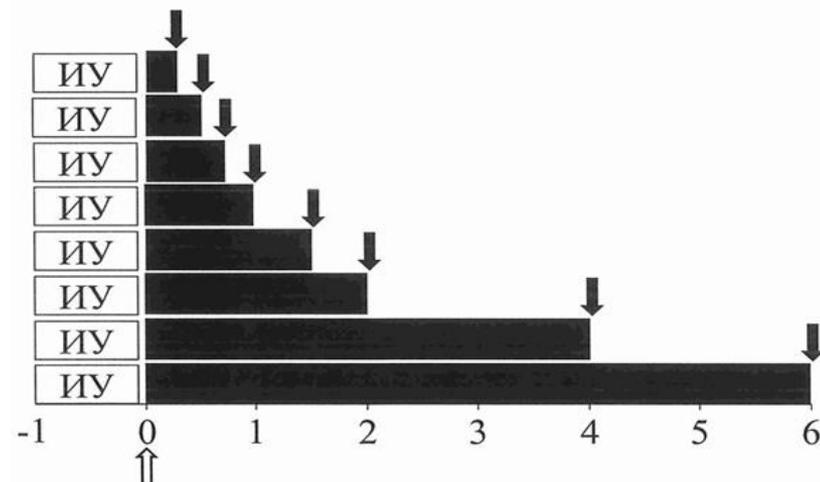
## Разнесенное по времени нанесение и синхронное удаление

- наносятся за 6; 4; 2; 1,5; 1; 0,75; 0,5; 0,25 часа
- оценка через 0; 2, 4, 6, 19 и 24 часа после **удаления** препарата



## Синхронное нанесение и разнесенное по времени

- удаляются спустя 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6 часов **после** **нанесения**
- оценка через 6, 8, 11, 24 и 28 часов после **нанесения** препарата





- По времени исследования
- Предплечье субъекта должно быть свободно от любых загрязнений или твердых частиц
- Участки кожи должны быть удалены от локтевой ямки или запястья по меньшей мере на 3 - 4 см
- Референтный лекарственный препарат наносится на участки кожи одинаковой площади передних (внутренних) областей предплечий
- Предлагаемая длительность воздействия дозы для пилотного исследования составляет 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 и 6 часов
- 8 доз лекарственного препарата (то есть 8 участков кожи с нанесенным лекарственным препаратом (активные участки кожи)) должны быть поровну распределены между 2 руками субъекта исследований

- Количество лекарственного препарата, размер участка кожи, а также расстояние между участками должны определяться исследовательским центром. В рамках исследования используются дозы 2 - 10 мг/см<sup>2</sup> поверхности кожи и участки диаметром 1 см, если специально не обосновано иное
- Участки должны располагаться на расстоянии 2,5 см между центрами в ряд или в шахматном порядке
- Включение субъекта в исследование на основе измерений хромометра проводится после оценки хромометром 2-х необработанных контрольных участков кожи на каждой руке
- Участки, на которые наносятся 8 доз с различной длительностью воздействия, и 4 контрольных необработанных участка случайным образом распределяются среди выбранных у субъекта 12 участков, при этом на каждой руке субъекта должны располагаться 6 участков: 2 необработанных контрольных участка и 4 участка с нанесенным кортикостероидным лекарственным препаратом

- $AUEC_{0-24}$  при нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением;
- $AUEC_{6-28}$  при одновременном нанесении лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени.

- По результатам оценки данных моделирования определяются для использования в основном (опорном) исследовании:
- $ED_{50}$  - длительность воздействия дозы, соответствующая половине максимального ответа;
  - $D_1$  - длительность воздействия дозы, соответствующая приблизительно половине  $ED_{50}$ ;
  - $D_2$  - длительность воздействия дозы, соответствующая приблизительно удвоенному значению  $ED_{50}$ .

Необходимо включить от 40 до 60 пригодных к оценке субъектов, то есть удовлетворяющих критериям "субъект ответивший на лечение" и "детектор"

Стандартным дизайном исследования является фармакодинамическое исследование биоэквивалентности с повторением длительностей воздействия однократных доз исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в пределах **одного дня** и основанное на популяционном значении  $ED_{50}$ , установленном в пилотном исследовании.

Минимальное значение индивидуального отношения показателей AUEC в дозах  $D_1$  и  $D_2$  для референтного кортикостероидного лекарственного препарата должно составлять **1,25**. Соответствие данному критерию определяется повторным нанесением референтного кортикостероидного лекарственного препарата в дозе  $D_1$ , соответствующей приблизительно половине популяционной  $ED_{50}$ , и  $D_2$ , соответствующей приблизительно удвоенной популяционной  $ED_{50}$ .



- участки с **исследуемым** лекарственным препаратом с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей  $ED_{50}$  - 2 участка на каждой руке;
- участки с **референтным** лекарственным препаратом с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей  $ED_{50}$  - 2 участка на каждой руке;
- участок с меньшей длительностью воздействия дозы референтного лекарственного препарата ( $D_1$ ) - 1 участок на руку;
- участок с большей длительностью воздействия дозы референтного лекарственного препарата ( $D_2$ ) - 1 участок на руку;
- контрольные участки без нанесения - 2 участка на каждую руку.
- Схемы нанесения на каждой руке должны быть комплементарны.



Локтевая ямка	
левая рука	правая рука
D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>
ИП	РП
К	К
РП	ИП
К	К
ИП	РП
D <sub>2</sub>	D <sub>1</sub>
РП	ИП
Запястье	

Примечание. ИП - исследуемый лекарственный препарат;  
РП - референтный лекарственный препарат;  
К - контрольный участок.

- Обязанностью спонсора является описание **точной схемы участков нанесения** лекарственных препаратов на кожу, то есть медиальное (**ульнарное**) и латеральное (**радиальное**) расположение участков по отношению к оси тела, а также расположение участков выше и ниже по отношению друг к другу.
- Для оценки длительности воздействия дозы  $ED_{50}$ ,  $D_1$  и  $D_2$  используется метод разнесенного по времени нанесения лекарственного препарата и синхронного удаления или метод синхронного нанесения лекарственного препарата и разнесенного по времени удаления **в соответствии с методологией, использованной в пилотном исследовании.**



Следует рассчитать AUEC для каждой скорректированной относительно исходного уровня длительности воздействия дозы на контрольных участках

$AUEC_{0-24}$  для нанесения препарата в разное время с последующим синхронным удалением

$AUEC_{(D_2-28)}$  (от времени  $D_2$  до 28 часов) для синхронного нанесения препарата с последующим удалением в разное время

В анализ данных допускается включать только данные "детекторов"



Субъектов, значения АУЕС которых для двух длительностей воздействия  $D_1$  и  $D_2$  являются отрицательными и которые отвечают критерию "длительность воздействия дозы - ответ"

Критерий "длительность воздействия дозы - ответ":

$$\frac{\text{АУЕС в момент } D_2}{\text{АУЕС в момент } D_1} \geq 1,25$$

где:

АУЕС в момент  $D_2 = 0,5 \times (\text{АУЕС в момент } D_2 \text{ (левая рука)} + \text{АУЕС в момент } D_2 \text{ (правая рука)})$ ;

АУЕС в момент  $D_1 = 0,5 \times (\text{АУЕС в момент } D_1 \text{ (левая рука)} + \text{АУЕС в момент } D_1 \text{ (правая рука)})$ .

- Анализ данных проводится в отношении субъектов с полным набором данных, то есть с данными о результатах двукратных оценок  $D_1$  и  $D_2$  и четырехкратных оценок исследуемого и референтного лекарственных препаратов и контрольных участков.
- Оценка биоэквивалентности должна быть основана на значениях **AUEC**, при длительности воздействия дозы, приблизительно **равной  $ED_{50}$**  для исследуемого и референтного лекарственных препаратов .
- Необходимо представить все данные исследования, включая данные субъектов, не ответивших на лечение. Любые данные, не используемые в оценке биоэквивалентности, необходимо сопроводить обоснованием (например: "субъект, не ответивший на лечение", "перекрывание сосудосуживающих эффектов на соседних участках" и др.).

- **Статистический анализ требует использования **непреобразованных данных****
- **Не допустимо применять приближенные методы расчета (например, расчет доверительного интервала для разности средних значений исследуемого и референтного лекарственных препаратов и вычисление отношения границ данного доверительного интервала и оценки среднего значения референтного препарата).**
- **Предпочтительной методикой вычисления точного доверительного интервала для непреобразованных данных является методика расчета по Locke C.S.**
- **По методике Locke C.S. необходимо рассчитать 90% доверительный интервал для отношения среднего AUEC исследуемого препарата (среднее значение 4 повторностей) к среднему AUEC для референтного препарата (среднее значение 4 повторностей)**
- **В настоящее время не установлены границы признания биоэквивалентности. Во время оценки представленных данных может потребоваться использование границ признания биоэквивалентности более широких, чем 80,00 - 125,00%, являющихся стандартными, что может увеличить сроки оценки данных**



### Значения показаний хронометра для субъекта исследований

⊕

Субъект	Продолжительность воздействия дозы, ч	Участок (обработанный/не обработанный лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	0,25	не обр.	9,86	9,99	10,10	9,52	10,03	10,40	9,65
1	0,25	обр.	10,36	9,89	10,38	10,32	10,51	10,86	10,04
1	0,5	не обр.	9,27	8,20	9,78	8,54	9,61	9,87	9,59
1	0,5	обр.	9,59	8,77	9,35	9,27	8,78	10,87	9,59
1	0,75	не обр.	8,45	8,75	8,24	8,16	8,92	8,43	8,22
1	0,75	обр.	8,46	8,66	8,53	8,04	8,26	8,72	8,56
1	1	не обр.	9,00	9,63	8,45	8,03	8,94	9,33	9,66
1	1	обр.	8,52	8,80	8,87	8,53	8,05	8,66	8,21
1	1,5	не обр.	9,44	9,39	9,46	9,27	9,92	9,59	9,01
1	1,5	обр.	9,59	9,60	9,99	9,93	9,18	10,23	9,24
1	2	не обр.	10,12	10,13	9,50	9,93	9,39	10,95	10,84
1	2	обр.	10,28	10,25	10,68	10,15	10,31	11,46	8,92
1	4	не обр.	8,89	8,01	8,78	8,89	9,76	8,48	9,18
1	4	обр.	8,21	8,28	8,36	7,98	7,96	8,15	8,30
1	6	не обр.	9,18	9,46	8,79	8,03	9,29	10,11	9,52









- Привлечение обученных наблюдателей/исследователей
- Строгое соблюдение протокола исследования
- Точность дозирования и нанесения на участки кожи
- Использование соответствующих методов скрининга и контроля за проводимым исследованием

- Новое исследование для нашей регуляторной практики
- Обучение персонала и ведение баз данных
- Воздействие факторов окружающей среды (температура, влажность)
- Препараты с низкой активностью
- Некоторые виды лекарственных форм – спрей, пена



RegLec – EAES

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения