

**ФГБУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Минздрава России**



ЭКСПЕРТИЗА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общие принципы планирования, проведения доклинических исследований различных групп лекарственных препаратов и оценки их результатов

Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н.

План презентации

- Определения
- Общие принципы экспертизы доклинических исследований
- Программа доклинических исследований
 - Оригинальные препараты
 - Воспроизведенные препараты
 - Комбинированные препараты
 - Препараты, предназначенные для применения у детей
 - Препараты, полученные биотехнологическим путем
 - Внесение изменений
- Оформление документов

Нормативная и методическая база экспертизы

- Федеральный закон РФ «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ (12.04.10)
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (02.12.09)
- Приказ Минздравсоцразвития РФ №750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов (26.08.10)
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (ФГБУ «НЦЭСМП», 2012)
- Руководство по экспертизе лекарственных средств (ФГБУ «НЦЭСМП», 2013)
- Руководства ICH, EMA, FDA

Определения



Безопасность лекарственного средства -

характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью





Определения

Доклинические исследование проводятся

- «... путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства»
- «...в соответствии с правилами лабораторной практики»
- «...по утвержденному разработчиком лекарственного средства плану с ведением протокола этого исследования и составлением отчета, в котором содержатся результаты этого исследования и заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата»

ст. 11 ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»



Экспертная оценка результатов доклинических исследований

- 4.1. оценка научной обоснованности программы доклинических исследований лекарственного препарата
- 4.2. оценка выбора экспериментальной модели исследования и (или) тест-систем
- 4.3. оценка объема выполненных доклинических исследований лекарственного препарата с целью установления его фармакодинамических эффектов, механизма действия и потенциальных побочных действий
- 4.4. оценка интерпретации разработчиком полученных результатов доклинических исследований (фармакологических, фармакокинетических, токсикологических исследований) лекарственного препарата
- 4.5. оценка методов статистической обработки результатов доклинических исследований





Общие принципы доклинической разработки

Существенные различия в подходах к доклиническому изучению обусловлены:

- природой и свойствами препарата,
- степенью его инновационности,
- стадией клинической разработки
- условиями применения



Оригинальные препараты

Международные стандарты доклинических исследований безопасности

- фармакологическая безопасность
- общетоксическое действие
- местная переносимость
- генотоксичность
- канцерогенность
- репродуктивная токсичность
- иммунотоксичность
- фотобезопасность
- лекарственная зависимость
- прочие



Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

ICH M3R2

Фармакологические исследования безопасности

До начала клинических исследований необходимо оценить влияние препарата на функцию

- Сердечно-сосудистой системы
- Дыхательной системы
- Центральной нервной системы

На более поздних стадиях клинической разработки проводят дополнительные исследования (при необходимости)

*Исследования *in vivo* рекомендуется проводить при изучении общетоксического действия препарата*

Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

ICH S7A; ICH M3R2



Фармакокинетические и токсикокинетические исследования

До начала КИ необходимо оценить:

- Системную экспозицию при изучении токсичности при многократном введении

К III фазе КИ необходимо получить:

- Результаты изучения фармакокинетики у животных (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение)
- Оценку потенциальных лекарственных взаимодействий

Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

ICH M3R2



Исследования острой токсичности

- Специальные (самостоятельные) исследования, как правило, не требуются
- Сведения о дозолимитирующей токсичности могут быть получены при выборе доз для изучения хронической токсичности
- Предельная доза при исследовании острой токсичности 1000 мг/кг/сутки
 - если доза для человека не превышает 1 г/сутки
 - имеется десятикратное превышение предполагаемой клинической экспозиции
- Информация о дозолимитирующих токсических дозах должна быть получена до проведения III фазы КИ



Продолжительность введения фармакологического вещества в хроническом токсикологическом исследовании

Длительность клинических исследований	Минимальная длительность исследований токсичности многократной дозы			
	Фаза I/II		Фаза III	
	Грызуны	Негрызуны	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	2 недели	2 недели	1 месяц	1 месяц
До 1 месяца	1 месяц	1 месяца	3 месяца	3 месяца
До 3 месяцев	3 месяца	3 месяца	3 месяца	3 месяца
До 6 месяцев	6 месяцев	6 месяцев*	6 месяцев	6 месяцев*
Более 6 месяцев	6 месяцев	6 месяцев*	6 месяцев	6 месяцев*

*) Допускается более длительное введение препаратов



Исследования местной переносимости

- Изучается в рамках исследования общетоксического действия
- Способ введения должен соответствовать клиническому
- Для парентеральных лекарственных препаратов может потребоваться изучение местной переносимости в непредусмотренных местах инъекций (паравенозно для в/в способа введения)



Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

ICH M3R2

Исследования генотоксичности

I фаза КИ:

- Однократное введение – тест на генные мутации
- Повторное введение – тест на генные мутации и хромосомные повреждения у млекопитающих

II фаза КИ:

- Полный набор тестов на генотоксичность

Исследования канцерогенности

- Результаты завершенных исследований могут быть предоставлены к моменту регистрации
- При наличии веских оснований, указывающих на канцерогенный риск: результаты необходимы до начала КИ
- Длительная продолжительность КИ не является достаточной причиной для проведения исследований канцерогенности
- Для препаратов, предназначенных для лечения серьезных заболеваний, допускается проведение исследования после регистрации

Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

ICH M3R2



Исследования репродуктивной токсичности

Объем исследований зависит от популяции пациентов, которые участвуют в исследовании

- Мужчины
- Женщины с несохраненной репродуктивной функцией
- Женщины с сохраненной репродуктивной функцией

Руководство по экспертизе лекарственных средств, т.1, 2013;

ICH M3R2



Воспроизведенные препараты

Регистрационное досье включает:

«Отчет о результатах доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения, содержащий описание, результаты и статистический анализ результатов данного доклинического исследования»

П. 3 ст. 18 ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»

Препараты, предназначенные для применения у детей

Для решения вопроса о возможности проведения клинических исследований препарата у детей необходимо оценить:

- токсичность при многократном введении на половозрелых животных
- фармакологическую безопасность
- генотоксичность (стандартные исследования)
- влияние на рост и развитие
- информацию о безопасности из исследований на взрослых пациентах

Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

ICH M3R2

Препараты, предназначенные для применения у детей

Исследования на неполовозрелых животных проводятся если:

- Недостаточно сведений о безопасности для половозрелых животных и взрослых пациентов
- Имеются сведения о классспецифической токсичности

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;
ICH M3R2*



Комбинированные препараты

Объем необходимых токсикологических исследований определяется категорией комбинации:

- Комбинации, содержащие активные компоненты, разрешенные для совместного применения
- Новые комбинации из известных лекарственных средств
- Новые комбинации, содержащие оригинальные активные компоненты

Руководство по экспертизе лекарственных средств, т.1, 2013;

ICH M3R2





Препараты, полученные биотехнологическим путем

Особенности проведения исследований безопасности

- выбор релевантной экспериментальной модели и тест-системы
- исследование характерных для данной группы веществ токсических эффектов
- оценка иммуногенности
- оценка избирательности действия



Препараты, полученные биотехнологическим путем



Биоаналоги

Подтверждение сопоставимости оригинальному препарату:

- Качество
 - Подлинность
 - Профиль примесей
 - Биологическая активность
- Фармакодинамика
 - In vitro
 - In vivo
- Токсические свойства
 - Субхроническая токсичность
 - Местнораздражающее действие
 - Иммуногенность

Исследования должны иметь сравнительный дизайн

Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;

Similar biological medicinal products, EMA





Внесение изменений

Объем исследований зависит от характера вносимых изменений:

- Изменение состава
- Изменение технологии производства
- Новые показания
- Новый путь введения
- Новые дозировки
- Изменение условий отпуска
- Прочее

Типичные недостатки

Оформление документации

- В материалах дела не представлены:
 - интерпретация полученных результатов
 - убедительное научное обоснование нецелесообразности проведения отдельных видов исследования
 - достаточные сведения о доклиническом изучении
- Некачественный перевод
- Состав препарата, изученного в эксперименте не соответствует заявляемому
- Прочие

Благодарю за внимание