



Объем доклинических исследований безопасности на разных этапах разработки лекарственного препарата

Енгальчева Г.Н. главный эксперт

Болсуновская Ю.Р. ведущий эксперт

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

04 июля 2021 года



Руководство по общим вопросам клинических исследований

До начала проведения клинического исследования ответственный за назначение клинических исследований представляет в уполномоченный орган государства-члена Евразийского экономического союза результаты доклинических или ранее проведенных клинических исследований, подтверждающих безопасность планируемого клинического исследования



Руководство по общим вопросам клинических исследований

Цель и сроки фармакологических и токсикологических исследований на животных, необходимых для начала клинического исследования заданной длительности, рассматриваются в «Руководстве по исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов», утверждаемом ЕЭК

** При разработке биологических препаратов следует руководствоваться также «Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС (решение № 89 от 03.11.2016)*



Руководство по общим вопросам клинических исследований

В процессе разработки лекарственного препарата необходимо рассмотреть и оценить с позиций безопасности для субъектов клинических исследований результаты вновь появляющихся токсикологических и клинических исследований

На основании полученных результатов в целях обеспечения безопасности субъектов клинических исследований необходимо своевременно и соответствующим образом изменять планируемые и (при необходимости) проводимые в текущий момент времени клинические исследования



Руководство по общим вопросам клинических исследований

Доклинические исследования

При определении объема и сроков проведения доклинических исследований в целях последующего проведения клинических исследований важными аспектами являются:

- а) длительность применения и планируемая курсовая доза у отдельных пациентов;
- б) свойства или происхождение лекарственного препарата (например, длительный период полувыведения, биотехнологические препараты);
- в) заболевание или состояние, являющееся целью лечения;
- г) применение лекарственного препарата у особых групп пациентов (например, женщин с детородным потенциалом);
- д) путь введения



Фармакологические и фармакокинетические исследования

(1 из 2)

Отправная точка, направление разработки и клиническое изучение лекарственного препарата определяются профилем **доклинических** фармакологических и фармакокинетических свойств, который включает в себя следующие сведения:

- а) фармакологическая основа главных эффектов (механизм действия);
- б) зависимость "доза - эффект" и "концентрация - эффект" и продолжительность действия;



Фармакологические и фармакокинетические исследования

(2 из 2)

- в) изучение потенциальных клинических путей введения;
- г) систематизированные данные об общей фармакологии, включая фармакологические эффекты, влияющие на основные системы органов и физиологические реакции;
- д) исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов

Решение ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202



Целью настоящего Руководства является

введение международных стандартов для осуществления и ускорения гармонизации доклинических исследований безопасности, необходимых для проведения клинических исследований определенного характера и продолжительности, а также для регистрации лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза



Доклинические исследования (ДКИ) безопасности лекарственных средств

Основные цели состоят в выявлении:

- токсического влияния на органы-мишени
- зависимости доза-эффект
- связи с системной экспозицией
- обратимости эффектов

Данные ДКИ необходимы для:

- определения начальной (стартовой) дозы для клинических исследований
- определения диапазона безопасных доз
- установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных явлений



Ранние этапы клинической разработки: необходимый объем доклинических исследований безопасности



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности

*Руководство по ДКИ безопасности в целях
проведения КИ и регистрации лекарственных
препаратов*



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности

Если в токсикологических исследованиях удастся охарактеризовать все потенциальные клинически значимые эффекты при введении диапазона доз лекарственного препарата **ниже**, чем его максимальная переносимая доза (MTD), то устанавливать максимальную переносимую дозу в каждом таком исследовании не требуется

Руководство по ДКИ безопасности в целях проведения КИ и регистрации лекарственных препаратов



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности

- Изученная доза признается достаточной и дополнительные ДКИ не требуются, если достигнут один из критериев:
 - Максимальная переносимая доза
 - Насыщение экспозиции
 - Максимальная достижимая доза
 - Превышение средней экспозиции по сравнению с клинической в 50 и более раз
- Если не выполнено ни одно из условий, необходимо следовать рекомендованному алгоритму, приведенному в Руководстве, могут потребоваться дополнительные исследования

Руководство по ДКИ безопасности в целях проведения КИ и регистрации лекарственных препаратов



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности (1 из 4)

Предельные дозы для исследований токсичности при однократном и повторном (многократном) введении, равные 1 000 мг/кг/сут. для грызунов и негрызунов, **являются приемлемыми**, за исключением следующих случаев:



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности (2 из 4)

Исключения:

- доза 1 000 мг/кг/сут не обеспечивает 10-кратного превышения клинической экспозиции, а клиническая доза превышает 1 г/сут. В этом случае дозы в токсикологических исследованиях необходимо ограничить 10-кратным превышением экспозиции, либо дозой, равной 2 000 мг/кг/сут, либо максимальной достижимой дозой в зависимости от того, какая из этих доз меньше
- доза 2 000 мг/кг/сут меньше клинической экспозиции. В этом случае может потребоваться увеличение дозы вплоть до максимальной достижимой дозы.



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности (3 из 4)

Дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение средней экспозицией клинической экспозиции, как правило, также приемлемы в качестве максимальной дозы в исследованиях токсичности при однократном введении и токсичности с повторным (многократным) введением всем видам животных при условии, что установлена линейная зависимость "доза - концентрация" исходного соединения или фармакологически активной молекулы пролекарства в биологическом материале



Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности (4 из 4)

Если в исследование общей токсичности включаются конечные точки генотоксичности, то подходящую максимальную дозу необходимо выбирать на основании (одно из указанного):

- максимальной достижимой дозы,
- максимальной переносимой дозы
- предельной дозы, равной 1000 мг/кг/сут



Требования к минимальной продолжительности ДКИ при повторном (многократном) введении ЛП, необходимые для обоснования проведения КИ различной продолжительности

Максимальная продолжительность клинического исследования	Минимальная продолжительность исследований токсичности при повторном (многократном) введении ЛП для обоснования продолжительности проведения клинических исследований	
	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	2 недели	2 недели
От 2 недель до 6 месяцев	Такая же, как в клинических исследованиях	Такая же, как в клинических исследованиях
Свыше 6 месяцев	6 месяцев	9 месяцев

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Возможная альтернатива 2-недельным ДКИ для обоснования проведения КИ при **ОДНОКРАТНОМ** введении ЛП *(1 из 2)*

Расширенное исследование токсичности при **однократном** введении ЛП с оценкой:

- Гематологии
- Биохимии
- Некропсии и гистопатологии (только для контроля и группы максимальной дозы, если отсутствуют патологические изменения)

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Возможная альтернатива 2-недельным ДКИ для обоснования проведения КИ при **ОДНОКРАТНОМ** введении ЛП *(2 из 2)*

ДИЗАЙН

- **Грызуны**

- 10 особей каждого пола на группу, оцениваемых на следующий день после введения
- 5 особей каждого пола для дозы (доз), оцениваемой на 14-й день после введения

- **Негрызуны**

- 3 особей каждого пола во всех группах для оценки на 2-й день
- 2 особей каждого пола при дозе (дозах), оцениваемых на 14-й день

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней

Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней разрешается **обосновывать** исследованиями токсичности с той же продолжительностью

Комментарий эксперта:

*ключевое слово **обосновывать**, т.е. разработчику необходимо представить аргументы в пользу того, что имеющиеся доклинические данные позволяют гарантировать безопасность участников клинического исследования*

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Разрешается начинать КИ продолжительностью БОЛЕЕ 3 МЕСЯЦЕВ (1 из 3)

при наличии результатов:

3-месячного исследования на грызунах и 3-месячного
исследования на негрызунах

при выполнении следующих условий:



Разрешается начинать КИ продолжительностью БОЛЕЕ 3 МЕСЯЦЕВ (2 из 3)

- уполномоченному органу (экспертной организации) государства - члена Евразийского экономического союза представлено обоснование такой программы доклинической и клинической разработки;
- представлены полные результаты исследований токсичности при повторном (многократном) введении грызунам и не грызунам прежде, чем продолжительность введения лекарственного препарата в клиническом исследовании превысит 3 месяца.



Разрешается начинать КИ продолжительностью БОЛЕЕ 3 МЕСЯЦЕВ

(3 из 3)

- При серьезных или угрожающих жизни показаниях или в индивидуальном порядке такое продление возможно при наличии результатов **полностью завершенных исследований токсичности** при повторном (многократном) введении грызунам и результатов прижизненных исследований и данных некропсии* в исследовании на не грызунах.
- Полные патогистологические данные исследований на негрызунах необходимо получить в течение последующих 3 месяцев

*вскрытие, без гистологии

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Для КИ продолжительностью свыше 6 месяцев

(1 из 3)

Стандартная программа: токсичность при повторном введении 6 месяцев на грызунах и 9 месяцев на негрызунах

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Для КИ продолжительностью свыше 6 месяцев

(2 из 3)

- **Возможные варианты:** исследования 6-месячной продолжительности на не грызунах недостаточны в следующих случаях:
- иммуногенность или непереносимость лекарственного препарата искажает результаты более длительных исследований;
- пациенты подвергаются многократной краткосрочной экспозиции даже в условиях клинического исследования продолжительностью свыше 6 месяцев (например, при нерегулярном лечении мигрени, эректильной дисфункции или простого герпеса);

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Для КИ продолжительностью свыше 6 месяцев

(3 из 3)

Возможные варианты: исследования 6-месячной продолжительности на не грызунах недостаточны в следующих случаях:

- лекарственный препарат предназначен для длительного применения для снижения риска рецидива онкологических заболеваний;
- лекарственный препарат предназначен для применения по показаниям пациентами с короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

Приложение № 2 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Доклинические исследования, проводимые в целях определения величины первой дозы у человека

Руководство по ДКИ безопасности в целях
проведения КИ и регистрации ЛП
Решение ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202



ДКИ для определения величины первой дозы для человека *(1 из 3)*

- Определение величины начальной дозы для человека - важный элемент обеспечения безопасности субъектов, участвующих в исследованиях, впервые проводимых с участием человека.
- При определении рекомендованной начальной дозы лекарственного препарата для человека необходимо учитывать все актуальные данные доклинических исследований, включающие:
 - фармакологическую зависимость «доза – эффект»
 - фармакологический (токсикологический) профиль
 - фармакокинетику



ДКИ для определения величины первой дозы для человека *(2 из 3)*

- При определении рекомендованной начальной дозы наиболее значимой является величина дозы, не оказывающей явного нежелательного эффекта (NOAEL), установленная в доклинических исследованиях безопасности на подходящих видах животных.

Планируемая клиническая начальная доза также может зависеть от разных факторов, включая фармакодинамику, определенные свойства молекулы и дизайн клинических исследований



ДКИ для определения величины первой дозы для человека *(3 из 3)*

- Поисковые клинические исследования с участием человека могут быть начаты при меньшем объеме данных доклинических исследований, чем объем, который необходим для проведения исследований клинической разработки, в связи с чем величина клинической начальной (и максимальной) дозы может отличаться от величины дозы, определенной на основании полного объема данных доклинических исследований.



ДКИ, проводимые в целях обоснования проведения поисковых КИ

- Под поисковыми* (в контексте рассматриваемого документа) понимаются клиническими исследования,
- проводимые на раннем этапе I фазы клинических исследований,
 - предусматривающие ограниченную экспозицию у человека
 - не предполагающие проведение оценки терапевтической эффективности и клинической переносимости.

** Руководство по ДКИ безопасности в целях проведения КИ и регистрации ЛП Решение ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202*



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Объем доклинических исследований безопасности для различных этапов клинической разработки лекарственного препарата

Руководство по ДКИ безопасности в целях
проведения КИ и регистрации ЛП Решение ЕЭК от
26 ноября 2019 г. № 202



Исследования фармакологической безопасности

- Основной набор (батарея) исследований фармакологической безопасности (влияние на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы) должны быть завершены до начала клинических исследований
- Вспомогательные и последующие исследования фармакологической безопасности при необходимости допускается проводить на более поздних этапах клинической разработки



Токсикокинетические и фармакокинетические исследования

- До начала клинических исследований необходимо оценить метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы у животных и человека *in vitro*, а также проанализировать данные о системной экспозиции, полученные в исследованиях токсичности при повторном введении
- До назначения лекарственного препарата большому числу субъектов или в течение длительного времени необходимы подробные данные о фармакокинетике у животных и биохимические данные, полученные в условиях *in vitro*), значимые для выявления потенциальных лекарственных взаимодействий.



Исследования токсичности при однократном введении

- Данные токсичности при однократном введении лекарственного препарата могут использоваться в целях прогнозирования последствий передозировки у человека и должны быть доступны для обоснования проведения III фазы клинических исследований.
- может потребоваться более ранняя оценка токсичности при однократном введении
 - при проведении КИ у пациентов, имеющих высокий риск передозировки (например, при депрессии, боли, деменции),
 - в клинических исследованиях, проводимых в амбулаторных условиях



Исследования токсичности при повторном введении для регистрации лекарственного препарата

Продолжительность применения по показаниям	Минимальная продолжительность ДКИ при повторном (многократном) введении ЛП для обоснования продолжительности его применения человеком (при регистрации ЛП)	
	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	1 месяц	1 месяц
Свыше 2 недель до 1 месяца	3 месяца	3 месяца
Свыше 1 месяца до 3 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
Свыше 3 месяцев	6 месяцев	9 месяцев

Приложение № 3 к Руководству по ДКИ безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП



Исследования токсичности при повторном введении для регистрации лекарственного препарата

Если применение препарата согласно инструкции превышает 6 месяцев, то исследования 6-месячной продолжительности на негрызунах является достаточным, если:

- иммуногенность или непереносимость лекарственного препарата может исказить результаты более длительных исследований;
- пациенты подвергаются многократной краткосрочной экспозиции даже в условиях применения продолжительностью свыше 6 месяцев
- лекарственный препарат предназначен для длительного применения для снижения риска рецидива онкологических заболеваний
- лекарственный препарат предназначен для применения пациентами с короткой ожидаемой продолжительностью жизни



Исследования местной переносимости

- Если местная переносимость лекарственного препарата при его планируемом пути введения изучена во время исследований общей токсичности, выполнение отдельного исследования местной переносимости лекарственного препарата не требуется.
- Для парентерального лекарственного препарата до того, как экспозиции данного лекарственного препарата подвергнется большое количество пациентов в клинических исследованиях (например, в клинических исследованиях III фазы),
- До начала крупномасштабных КИ необходимо оценить местную переносимость парентерального лекарственного препарата в опытах на животных при инъекциях в непредусмотренные места введения



Исследования генотоксичности

Длительность введения в КИ	Минимально необходимые исследования
Однократное введение	Генные мутации
Многократное введение	Генные мутации + хромосомные повреждения у млекопитающих
До II фазы	Полный набор тестов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>

Руководство по ДКИ безопасности в целях проведения КИ и регистрации ЛП Решение ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202



Исследования канцерогенности

- Длительная продолжительность КИ не является достаточной причиной для проведения исследований канцерогенности на ранних этапах клинической разработки
- Результаты завершенных исследований предоставляются к моменту регистрации
- При наличии веских оснований, указывающих на канцерогенный риск результаты исследования канцерогенности могут потребоваться до начала КИ



Исследование репродуктивной токсичности

Оценка влияния препарата на репродуктивные органы самцов и самок при многократном введении является достаточной для участия в КИ мужчин и женщин с несохранным детородным потенциалом при условии:

- длительность эксперимента не менее 2 недель
- проведено гистологическое изучение органов репродуктивной системы



Исследование иммуотоксичности

- Новые лекарственные препараты подлежат оценке в целях подтверждения наличия иммуотоксического потенциала:
 - с проведением стандартных токсикологических исследований и
 - дополнительных исследований иммуотоксичности на основе анализа значимости доказательств потенциальной иммуотоксичности лекарственного препарата, включая иммуоопосредованные сигналы, полученные при проведении стандартных токсикологических исследований.
- Если показано проведение дополнительных исследований иммуотоксичности, их необходимо завершить до экспозиции лекарственного препарата у большой популяции пациентов (например, III фазы клинических исследований).



Доклиническая оценка развития лекарственной зависимости

- В отношении действующих на центральную нервную систему лекарственных препаратов независимо от их показаний к применению необходимо оценить риск развития лекарственной зависимости
- Если действующее вещество лекарственного препарата проявляет признаки, сходные с известным профилем проявления лекарственной зависимости, или имеет новый механизм действия на центральную нервную систему, для обоснования крупных клинических исследований (например, III фазы), необходимо провести дополнительные доклинические исследования



Общие положения

- В целях оптимизации и ускорения разработки лекарственных препаратов для лечения жизнеугрожающих и тяжелых заболеваний, не имеющих эффективной терапии, допустим индивидуальный подход к токсикологической оценке и клинической разработке.
- В этих случаях, а также в отношении лекарственных препаратов, созданных на основе инновационных терапевтических методов, в программе доклинического исследования допустимо сокращение, отказ от проведения или добавление определенных исследований.



Выводы

- В целях своевременного проведения клинических исследований и сокращения использования лабораторных животных и других ресурсов в соответствии с принципами 3R допускается поэтапное проведение ДКИ
- ДКИ на всех этапах клинической разработки препарата **должны быть достаточными** для обеспечения безопасности участников клинического исследования
- На ранних этапах клинической разработки использование сокращенной программы доклинических исследований требует обоснования со стороны разработчика



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения