



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Доклинические исследования безопасности лекарственных средств в России: традиционные подходы и современные требования

Енгалычева Г.Н. главный эксперт управления
экспертизы и контроля готовых лекарственных средств
ФГБУ НЦЭСМП

GLP-PLANET

Санкт-Петербург, 30 июня 2020

Российская Федерация

- Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ

Нормативные документы ЕАЭС

- Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов
- Руководство по доклиническому изучению токсичности при повторном (многократном) введении лекарственных средств для медицинского применения
- Руководство по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения
- Руководство по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях
- Работа продолжается...

ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Доклинические исследования для регистрации

До 2014 года

- практически все разработчики предоставляли отчет об изучении токсичности при однократном и повторном введении заявляемого препарата в сравнении с зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом

К настоящему времени*

- 60% : обзор научных работ о доклинических исследованиях
- 25%: обзор научных работ + собственные исследования токсичности при однократном и повторном введении
- 15%: собственные исследования токсичности при однократном и повторном введении – **запрос экспертного учреждения**

*первое полугодие 2019 года

Приложение N 23

Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических и клинических аспектов воспроизведенных лекарственных средств

...

Целью регистрации лекарственного препарата как воспроизведенного является проведение экспертизы возможности исключить проведение повторных и излишних испытаний и исследований.

...

Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

6.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических ... данных должны быть указаны:

- резюме **профиля примесей** активного вещества (и в соответствующих случаях - **возможные продукты разложения ...**
- **обновление литературных публикаций** об активном веществе данного лекарственного препарата (данное требование может выполняться посредством указания ссылок на публикации в рецензируемых журналах);

Приложение № 1

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения ЕАЭС

6.4. Модуль 4 и модуль 5

...

Результаты доклинических ... исследований
воспроизведенного лекарственного препарата,
проведенных в случаях, когда это необходимо, следует
включать в соответствующие разделы модуля 4...

...

Приложение N 23 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств ЕАЭС

Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических и клинических аспектов воспроизведенных лекарственных средств

В отдельных случаях новые доклинические данные представляют с целью:

- квалификации примесей
- обоснования использования новой соли
- появления новых доклинических данных в связи с обновлением или в рамках существующего клинического опыта, например, в отношении беременности, лактации, влияния на интервал QT и т.д., которые могут влиять на общую характеристику лекарственного препарата

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Доклинические исследования безопасности (документы ЕАЭС)

- фармакологическая безопасность
- токсикокинетика
- Токсичность при однократном и повторном введении
- местная переносимость
- генотоксичность
- репродуктивная токсичность
- канцерогенность
- *иммунотоксичность*
- *фотобезопасность*
- *лекарственная зависимость*
- *прочие исследования токсичности*

Фармакологические исследования

Российская Федерация (национальные требования)	ЕАЭС
Основные фармакодинамические (иммунологические) эффекты	Первичная фармакодинамика
Фармакологические эффекты, несвязанные с заявленным показанием к применению	Вторичная фармакодинамика
Влияние на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт	Фармакологическая безопасность
Фармакодинамическое взаимодействие лекарственного препарата	Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Фармакологическая безопасность

Россия

Традиционно: изучение общей фармакологии

Начиная с 2015 года – изучение фармакологической безопасности

Современные требования

а) батарея основных тестов (в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики):

- сердечно-сосудистая система (включая удлинение интервала QT в исследованиях in vitro или in vivo);
- центральная нервная система;
- дыхательная система;

б) прочие тесты (например, почки, желудочно-кишечный тракт и др.).

*Приложение № 13 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств ЕАЭС
Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических исследований*

СТАНДАРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Международные опыт

- **Влияние на центральную нервную систему** – тест Ирвина/модифицированный тест Ирвина, FOB
- **Влияние на сердечно-сосудистую систему** – исследования *in vitro* (влияние на HERG-каналы) и *in vivo* (ЭКГ, опыты с применением телеметрии)
- **Влияние на дыхательную систему** (опыты в применении телеметрии, пульсоксиметрия)

Это минимальный набор тестов. Как правило, проводят расширенные исследования

Токсикокинетика

Россия

Исследования практически не проводят

Последние 2-3 года: токсикокинетические исследования включают в программу ДКИ

Современные требования

Результаты токсикокинетических исследований эксперт рассматривает при оценке:

- токсичности при многократном введении
(+ межвидовое сравнение)
- канцерогенности в долгосрочных исследованиях
- репродуктивной токсичности

*Приложение N 6 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств ЕАЭС
Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических)
исследований*

Основные критерии экспертизы результатов токсикокинетических исследований

- Адекватность программы, дизайна и результатов исследований токсикокинетики
- Корректность токсикокинетической интерпретации профиля токсичности препарата
- Корректность токсикокинетической интерпретации профиля безопасности препарата

Острая токсичность, токсичность при однократном введении

Россия

- Проводят самостоятельные исследования
- Летальность рассматривается как обязательная конечная точка

Современные требования

- Специальные (самостоятельные) исследования не являются строго необходимыми
- Сведения о дозолимитирующей токсичности при краткосрочном введении могут быть получены из исследований при повторном введении
- Летальность не является обязательной конечной точкой
- Исследования могут быть ограничены только клиническим способом введения и не соответствовать GLP (если клинический способ введения изучали в исследованиях токсичности при повторном введении по GLP)

Токсичность при повторном введении

Россия

Завершение всех исследований до начала клинических исследований

Отсутствие токсикокинетических исследований

Современные требования

Возможность поэтапного проведения исследований

Проведение токсикокинетических исследований

Экспертиза результатов изучения токсичности при повторном введении в соответствии с требованиями ЕАЭС

- Анализ данных, характеризующих фармакологическую активность лекарственного средства в эксперименте на животных: вид животных, использованные модели, дозы и пути введения
- Используемые виды животных, их релевантность
- Длительность эксперимента
- Уровень изученных доз/системная экспозиция
- Токсические/Нетоксические дозы, стартовая доза
- Органы-мишени/токсические эффекты
- Необходимость проведения дополнительных (расширенных исследований)

Генотоксичность

Россия:

изучение проведено до начала I фазы клинических исследований

Современные требования:

- Возможность поэтапного проведения исследований
- Оценка генотоксических примесей

ЕЭК разработаны «Требования к оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах с целью снижения потенциального канцерогенного риска»

Репродуктивная токсичность

Россия:

изучение проведено до начала I фазы клинических исследований

Эмбриотоксичность/тератогенность: исследования проведены на одном виде животных (крысы)

Современные требования:

- Возможность поэтапного проведения исследований
- Эмбриотоксичность/тератогенность: исследования рекомендуется проводить на двух видах животных (крысы, кролики)*
- токсикокинетические исследования

**возможны исключения*

Канцерогенность

Россия:

- изучение проведено до начала I фазы клинических исследований
- использованы краткосрочные тесты

Современные требования:

- возможность поэтапного проведения исследований
- Долгосрочные исследования на двух видах ЖИВОТНЫХ
- токсикоконетические исследования

Замечания

- Отсутствие обоснования канцерогенной безопасности препарата на ранних стадиях клинической разработки
- Долгосрочные исследования проведены на одном виде животных без объяснения причин

Иммунотоксичность, алергизирующее действие

Россия

Изучение проведено до начала I фазы клинических исследований

Современные требования

- Возможность поэтапного проведения исследований
- Выявление иммуно-опосредованных сигналов при проведении стандартных токсикологических исследований
- Выявленные сигналы изучают в дополнительных исследованиях иммунотоксичности
- Изучение алергизирующего действия не является строго обязательным

Фототоксичность

Россия

Едиционные досье содержат обоснования отсутствия фототоксического действия

Современные требования

- Прогнозирование фототоксичности
- Экспериментальные исследования в опытах *in vitro* и *in vivo*

Приложение № 13 к Правилам экспертизы и регистрации лекарственных средств ЕАЭС.

Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических исследований)

Выводы

- Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕАЭС вступили в силу 6 мая 2017 года
- согласно праву Союза достаточно получить экспертный отчет в одной из стран ЕАЭС, чтобы после его признания в других государствах-членах, без дополнительной лабораторной экспертизы, иметь регистрационные удостоверения лекарственного препарата и возможность свободной торговли на всем союзном пространстве.
- С января 2021 года фармпроизводители обязаны регистрировать свою продукцию только по союзным требованиям. До конца 2025 года все зарегистрированные по правилам национального законодательства лекарства должны быть приведены в соответствие с нормами ЕАЭС.

Благодарю за внимание!