



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



GLP Planet

# **КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИТЕРИЕВ ЗНАЧИМОСТИ**

**Енгальчева Галина Нинелевна**, главный эксперт управления  
№ 2 по эффективности и безопасности лекарственных  
средств

**Сюбаев Рашид Даутович**, заместитель начальника  
управления №2

**Болсуновская Юлия Романовна**, ведущий эксперт  
управления № 2

***30 июня 2022***

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

# Нормативные документы ЕАЭС (1 из 3)

- «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения" – решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 (ред. от 17.03.2022)
- «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств» – решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 81
- «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» – решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 N 202
- «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях» – рекомендация Коллегии ЕЭК от 22.12.2020 N 33

# Нормативные документы ЕАЭС (2 из 3)

- «О руководстве по доклиническому изучению токсичности при повторном (многократном) введении лекарственных средств для медицинского применения» – рекомендация Коллегии ЕЭК от 21.05.2020 N 10
- «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения» – рекомендации Коллегии ЕЭК от 27.10.2020 N 18
- «О Руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов» – рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 02.09.2019 N 25
- «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» – решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89
- «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска» – рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 N 23

# Нормативные документы ЕАЭС (3 из 3)

- «О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов» – рекомендация Коллегии ЕЭК от 15.09.2020 N 15\*
- «Об утверждении Руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности липосомальных лекарственных препаратов для внутривенного введения» – решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 15.09.2020 N 111
- «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований» – рекомендация Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 N 11

*\* блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты;  
препараты для парентерального введения, покрытые оболочкой из наночастиц;  
препараты на основе коллоидного железа для внутривенного введения*

Работа ЕЭК продолжается ...

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Фармакологические исследования

Токсикологические исследования

# Доклинические исследования безопасности (документы ЕАЭС)

- Фармакологическая безопасность
- Токсикокинетика
- Токсичность при однократном введении
- Токсичность при повторном введении
- Местная переносимость
- Генотоксичность
- Репродуктивная токсичность
- **Канцерогенность**
- *иммунотоксичность*
- *Фотобезопасность*
- *Исследования на неполовозрелых животных*
- *Лекарственная зависимость*
- *прочие исследования токсичности*

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

решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 N 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



## Настоящее Руководства направлено:

- на безопасную, этическую разработку и внедрение новых лекарственных препаратов;
- на своевременное проведение клинических исследований;
- на сокращение использования лабораторных животных в соответствии с принципами 3R (замена, улучшение, сокращение) (replacement, refinement, reduction);
- на сокращение использования других ресурсов при разработке лекарственных препаратов.

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Фармакологические исследования

# 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 с применением телеметрии, пульсоксиметрия)

Это минимальный набор тестов. Как правило, проводят больше исследований

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Токсикокинетические исследования

# Токсикокинетика

## Россия

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

## Современные требования\*

Это необходимые исследования

Их результаты эксперт должен рассмотреть 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*

**Руководств по изучению токсикокинетики и  
оценке системного воздействия в  
токсикологических исследованиях**

рекомендация Коллегии ЕЭК от 22.12.2020 N 33





## 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

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Исследования общей токсичности



# Острая токсичность, токсичность при однократном введении

## Современные рекомендации

- 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)

*«Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» – решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 N 202*



# Токсичность при повторном введении

## Современные рекомендации

- Возможность поэтапного проведения исследований
- Обязательное проведение токсикокинетических исследований
- Обоснование релевантности экспериментальных животных
- Обоснование выбора максимальных доз



# Токсичность при повторном введении

Приложение № 2 к «Руководству...» :

Стандартный минимальный перечень органов и тканей, подлежащих гистопатологическому исследованию

Есть вопросы экспериментаторов к данному перечню...

*«О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»  
(Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 N 10)*



# Токсичность при повторном введении

- Основные цели состоят в выявлении:
- токсического влияния на органы-мишени
- зависимости доза-эффект
- связи с системной экспозицией
- обратимости эффектов



## 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, 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\*

Для корректного выполнения вышеуказанных требований при проведении исследований на раннем этапе разработки целесообразно использовать субстанцию, а не лекарственную форму (особенно, если препарат планируется применять в виде таблеток)

*\*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

- 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*



## Токсичность при повторном введении

**Полученные результаты необходимы для:**

- определения начальной (стартовой) дозы для клинических исследований
- определения диапазона безопасных доз
- Определения границ безопасности препарата на основании сравнения системной экспозиции нетоксических доз у животных и терапевтических доз у человека
- установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных явлений



# Основные критерии экспертизы результатов изучения токсичности при повторном введении

- 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 (первое применение у человека)
- Органы-мишени/токсические эффекты
- Оценка необходимости проведения дополнительных (расширенных исследований)

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Изучение генотоксичности



# Генотоксичность

## Современные рекомендации

- 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»*

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Изучение репродуктивной токсичности



# Репродуктивная токсичность

## Современные рекомендации

- Возможность поэтапного проведения исследований в зависимости от стадии клинической разработки препарата
- Эмбриотоксичность/тератогенность: исследования рекомендуется проводить на двух видах животных (крысы, кролики)\*
- Необходимы токсикокинетические исследования

*\*возможны исключения*

# Репродуктивная токсичность



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

**ICH HARMONISED GUIDELINE**

**DETECTION OF REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL  
TOXICITY FOR HUMAN PHARMACEUTICALS**

**S5(R3)**

Final version  
Adopted on 18 February 2020

*Исследования токсического действия ЛС на репродуктивную функцию и развитие потомства (эмбриофетальное и постнатальное)*





## Ключевые факторы, которые следует учитывать при разработке стратегии комплексного изучения репродуктивной токсичности

- Целевая популяция пациентов/ терапевтические показания
- Состав препарата и способ(ы) введения, предназначенные для человека
- Соответствующие данные о токсичности, фармакодинамике, фармакокинетике и фармакологическом сходстве с другими препаратами
- Аспекты общей биологии фармакологической мишени или известное влияние мишени в воспроизведении (reproduction) или развитии (development)



## Ключевые факторы при изучении репродуктивной токсичности

### Целевая популяция пациентов/ терапевтические показания

- Исследования, оценивающие все стадии (репродуктивная функция, эмбриональное и постнатальное развитие) не являются оправданными, если при терапии ожидается минимальный риск препарата в целевой популяции

Например, исследования, охватывающие все стадии, не обязательно подходят для женской популяции пациентов в постменопаузе, для использования в педиатрической или подростковой популяции, не достигшей половой зрелости, или для групп пациентов в стационарных условиях, где беременность может быть исключена



## Ключевые факторы при изучении репродуктивной токсичности

### Фармакологическая активность

Необходим анализ значимости следующих факторов:

- влияние фармакологической активности на фертильность, эмбриофетальное развитие или оценка конкретных конечных точек (например, влияние общего анестетика на половое поведение)
- известные эффекты препаратов с аналогичной фармакологической активностью (класс-специфических эффектов в отношении репродукции и развития)
- известные последствия взаимодействия препарата с фармакологической мишенью
- известное воздействие на пациента с соответствующим генетическим заболеванием



# Ключевые факторы при изучении репродуктивной токсичности

## Токсикологические факторы

- Имеющиеся токсикологические данные (уровень доз, токсикокинетические параметры, продолжительность введения в эксперименте)
- Важная информация может быть доступна из исследований токсичности при многократном введении половозрелым животным.
- Сроки проведения исследований репродуктивной токсичности описаны в руководствах ICH M3\*, ICH S6 и ICH S9
- При определенных обстоятельствах и наличии должного обоснования возможно проведение исследований с использованием альтернативных методов в условиях *in vitro*, *ex vivo* и эксперименты *in vivo* на видах животных, не относящиеся к млекопитающим.



# Ключевые факторы при изучении репродуктивной токсичности

## Токсикокинетика/фармакокинетика

- Данные о системной экспозиции (см. ICH S3A) могут быть получены либо при изучении репродуктивной токсичности (исследования по подбору доз или основное исследование), либо в исследованиях общетоксического действия
- Рекомендуется определить, влияет ли беременность на системную экспозицию
- Данные о токсикокинетике у беременных животных (по GLP) используются для выбора дозы
- Определение концентрации препарата у эмбриона/плода облегчает интерпретации результатов исследования репродуктивной токсичности
- Получить данные о выведении препарата с грудным молоком можно путем отбора проб молока или демонстрации воздействия препарата на потомство экспериментальных животных в период, грудного вскармливания

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Канцерогенность**

**Иммунотоксичность**

**Разработка педиатрических препаратов**



# Метод WOE

Weight of evidence (WOE) – весомость признака

Предлагается использовать для оценки токсического потенциала (канцерогенного, иммунотоксического), необходимости проведения дополнительных исследований (в том числе при разработке педиатрических препаратов)

*Изначально метод был разработан для работы с непространственными данными в задачах медицинской диагностики. Признаками считался набор симптомов, а тестируемой гипотезой – предположение, что «пациент болен болезнью X»*

# WoE - weight of evidence

Подход применяется для оценки комплекса информации, полученной из нескольких независимых источников, с целью определения достаточности доказательств для обоснования клинических исследований или необходимости проведения дополнительных доклинических исследований для решения проблем безопасности, которые не могут быть решены клинически

Весомость имеющихся доказательств зависит от таких факторов, как качество данных, сопоставимость результатов, характер и тяжесть эффектов, релевантность информации. Подход весомости доказательств требует использования научного суждения, поэтому должен учитывать надежность и достоверность данных из различных источников



# Weight of Evidence Approach -Woe

Вывод о безопасности препарата делается на основе анализа всех факторов

# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Канцерогенность**



# Канцерогенность

## Современные рекомендации

- Возможность поэтапного проведения исследований (результаты долгосрочных исследований предоставляются к моменту регистрации препарата)
- Необходимость проведения токсикоконетических исследований

*Условия, требующие исследования канцерогенного потенциала лекарственного препарата, также установлены в Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. N 23).*

# Канцерогенность

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

**ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**

**TESTING FOR CARCINOGENICITY OF PHARMACEUTICALS  
S1B**

Current *Step 4* version  
dated 16 July 1997


*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

# WOE анализ канцерогенности

for human risk assessment (c.f. §4.2.1). Under such circumstances it may still be acceptable to use the mouse as the short term or medium term model.

## **7. EVALUATION OF CARCINOGENIC POTENTIAL.**

Evidence of tumorigenic effects of the drug in rodent models should be evaluated in light of the tumor incidence and latency, the pharmacokinetics of the drug in the rodent models as compared to humans, and data from any ancillary or mechanistic studies that are informative with respect to the relevance of the observed effects to humans.

The results from any tests cited above should be considered as part of the overall  taking into account the scientific status of the test systems.



# WOE анализ канцерогенности

## Признаки (факторы)

- Фармакология
  - Мишень действия
  - Вторичная фармакодинамика
  - Распределение фармакологической мишени у животных и человека
- Пролиферативные свойства (при изучении токсичности при повторном введении)
- Генотоксичность
- Гормональные нарушения
- Иммуносупрессия
- Специально проведенные исследования механизма развития нежелательных эффектов
- Прочее



## Роль данных о генотоксичности при оценке канцерогенного потенциала

- при отсутствии данных об изучении канцерогенности: для прогнозирования канцерогенного потенциала (например, для старта клинических испытаний)
- при наличии данных об изучении канцерогенности: как составная часть WoE (Weight of Evidence) анализа (весомость признака) при оценке онкологического риска



## Положительные результаты при изучении канцерогенности на грызунах

Два важных вопроса:

1. Какой механизм канцерогенного действия (mode of action - MoA) у грызунов?
2. Имеет MoA отношение к человеку, в том числе при условии более низкой системной экспозиции?



# **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Иммунотоксичность**

# Иммунотоксичность

Подлежит оценке для всех новых препаратов.

Изучение проводят:

- в стандартных токсикологических исследованиях (выявляют иммуноопосредованные сигналы) и
- в дополнительных исследованиях иммунотоксичности (в случае выявления сигналов).

Дополнительные исследования необходимо завершить до начала III фазы КИ


# ИММУНОТОКСИЧНОСТЬ

## IMMUNOTOXICITY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS

### ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 15 September 2005, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

### TABLE OF CONTENTS

<b>1.</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1.1	Objectives of the Guideline.....	1
1.2	Background.....	1
1.3	Scope of the Guideline .....	2
1.4	Overview .....	2
<b>2.</b>	<b>GUIDELINE</b> .....	<b>2</b>
2.1	Factors to Consider in the Evaluation of Potential Immunotoxicity .....	2
	2.1.1 <i>Standard Toxicity Studies</i> .....	3
	2.1.2 <i>Pharmacological Properties</i> .....	3
	2.1.3 <i>Intended Patient Population</i> .....	4
	2.1.4 <i>Structural Similarity</i> .....	4
	2.1.5 <i>Disposition of the Drug</i> .....	4
	2.1.6 <i>Signs Observed in Clinical Trials or Clinical Use</i> .....	4
2.2	 .....	4
<b>3.</b>	<b>SELECTION AND DESIGN OF ADDITIONAL IMMUNOTOXICITY</b>	



## Иммунотоксичность

Факторы, которые следует учитывать при оценке потенциальной иммунотоксичности:

1. Результаты стандартных токсикологических исследований
2. Фармакологические свойства препарата
3. Предполагаемая популяция пациентов
4. Структурное сходство с известными иммуномодуляторами
5. Распределение препарата\*
6. Клиническая информация

\*Если соединение и/или его метаболиты сохраняются в высоких концентрациях в клетках иммунной системы, следует рассмотреть возможность дополнительного изучения иммунотоксичности



# Иммунотоксичность

## Weight of Evidence Review

- Следует провести тщательный анализ всех факторов, чтобы определить, существует ли причина для беспокойства
- Дополнительные исследования проводятся:
  - если один из факторов вызывает серьезные опасения
  - если два и более факторов вызывают определенные опасения (не признанные серьезными)

*Если дополнительные исследования иммунотоксичности не проводили, спонсор должен предоставить обоснование нецелесообразности их проведения*

# Разработка педиатрических препаратов

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

решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 N 202

- При включении в клинические исследования детей наиболее значимыми сведениями являются данные по безопасности, которые получены с участием взрослых субъектов, которые, как правило, должны быть доступны до начала клинических исследований с участием детей.
- Достаточность и объем данных о безопасности исследуемого лекарственного препарата, полученных в клинических исследованиях с участием взрослых определяются в индивидуальном порядке.

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



До начала проведения исследований с участием детей необходимо располагать результатами:

- исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата взрослым животным в течение определенного периода;
- основного набора (батареи) исследований фармакологической безопасности;
- стандартного набора исследований генотоксичности.

Может потребоваться проведение исследования репродуктивной токсичности, соответствующего возрасту и полу исследуемых детей

# Разработка педиатрических препаратов



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

**ICH HARMONISED GUIDELINE**

**NONCLINICAL SAFETY TESTING IN SUPPORT OF  
DEVELOPMENT OF PAEDIATRIC PHARMACEUTICALS**

**S11**

Final version

Adopted on 14 April 2020

# Разработка педиатрических препаратов

## TABLE OF CONTENTS

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
1.1 Objectives of the Guideline .....	2
1.2 Background .....	2
1.3 Scope .....	2
1.4 General Principles.....	2
<b>2. CONSIDERATIONS FOR ADDITIONAL NONCLINICAL SAFETY INVESTIGATIONS.....</b>	<b>3</b>
2.1 Clinical Context .....	3
2.2 <b>Weight of Evidence Evaluation</b> .....	3
2.3 Considerations to Inform the Weight of Evidence Evaluation .....	5
2.3.1 Clinical Information (WoE Factors: Youngest Intended Patient Age; Amount/Type of Existing Data; Clinical Treatment Duration).....	5
2.3.2 Pharmacological Properties (WoE Factors: Effects on Developing Organ Systems; Pharmacological Target has Role in Organ Development; Selectivity and Specificity of Pharmaceutical).....	5
2.3.3 Pharmacokinetic Data (WoE Factors: Amount/Type of Existing Data).....	6
2.3.4 Nonclinical Safety Data (WoE Factors: Effects on Developing Organ Systems; Amount/Type of Existing Data).....	6
2.3.5 Feasibility .....	7
2.4 Application and Outcome of the Weight of Evidence Evaluation.....	7
<b>3 DESIGN OF NONCLINICAL JUVENILE ANIMAL STUDIES</b>	<b>7</b>

# Ключевые факторы



*ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals*

# Клиническая информация

Сведения, полученные из исследований с участием

- взрослых пациентов
- педиатрических пациентов

Не всегда данные о безопасности детей более старшего возраста можно экстраполировать на младшую когорту.

В данной ситуации с достаточно большой долей вероятности оправданы дополнительные ДКИ

# Клиническая информация

- Длительность КИ

Сведения о безопасности, полученные на основании краткосрочных КИ не всегда позволяют оценить влияние на дальнейший рост и развитие.

Доклинических исследования оправданы на ювенильных животных соответствующего онтогенетического периода

# Фармакологические свойства

- Потенциальные неблагоприятные эффекты препаратов с высокой селективностью более предсказуемы, чем эффекты препаратов с более низкой избирательностью.
- препараты с низкой избирательностью могут вызывать вторичные фармакодинамические эффекты и, следовательно, с большей вероятностью требуют дополнительных доклинических исследований.
- Рекомендуется обсудить целесообразность проведения исследований *in vitro* или *ex vivo* с использованием ювенильных тканей/органов

# Доклинические данные по безопасности

- Первоочередная задача – выявить потенциальные эффекты на развивающиеся органы
- Результаты исследования генотоксичности, фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности, как правило, доступны к началу педиатрических КИ
  - Дополнительные исследования генотоксичности не требуются
  - Необходим тщательный анализ результатов изучения фармакологической безопасности и репродуктивной токсичности с целью выявления возможных неблагоприятных сигналов





# Ключевые факторы

## WoE Approach

- Вывод о возможности проведения педиатрического КИ может быть сделан только на основе анализа всех факторов
- Первоначальный вывод необходимо пересматривать по мере изменения возраста участников КИ, показаний к применению препарата

## Целесообразность исследований на ювенильных ЖИВОТНЫХ

- Необходимо учитывать техническую осуществимость исследования и и достижения конечных точек
- Если в экспериментах на ювенильных животных не может быть достигнута системная экспозиция, соответствующая ожидаемой у пациентов детского возраста, даже при использовании альтернативного пути введения или увеличенной частоте введения, исследования не являются информативными и оправданными

# Цели доклинической оценки безопасности препаратов, предназначенных для детей

*выявление потенциального влияния на:*

- рост и развитие
- специфических токсических эффектов, характерных для развивающегося организма
- различий чувствительности между взрослыми и неполовозрелыми животными

# Интегративная характеристика ожидаемого клинического риска участия детей в КИ (1 из 3)

## Экспертная оценка включает

- Токсикологический профиль
  - Токсические эффекты
  - Органы-мишени
  - Токсикометрические параметры
    - Летальные дозы
    - Максимально переносимые дозы
    - Нетоксические дозы
- Адекватность программы и дизайна исследований
  - Статистическая достоверность данных
  - Релевантность моделей и тест-систем
  - Прочее

# Интегративная характеристика ожидаемого клинического риска участия детей в КИ *(2 из 3)*

## Экстраполяция экспериментальных данных

- Адекватность метода экстраполяции (в том числе, соответствие периода онтогенетического развития)
- Характеристики потенциального риска
  - Токсикологические конечные точки
  - Границы безопасности

# Интегративная характеристика ожидаемого клинического риска участия детей в КИ *(3 из 3)*

- Прогнозируемый профиль клинической безопасности
  - Анализ клинических факторов риска
    - Режим дозирования
    - Длительность применения
    - Возраст пациентов
    - Прочее
  - Интегративная клинико-токсикологическая характеристика риска
    - Токсикологическая адекватность клинических конечных точек и режима дозирования

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ФОТОТОКСИЧНОСТЬ



# Фототоксичность

## Современные рекомендации

- 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)*





# ФОТОТОКСИЧНОСТЬ

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

**ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**

**PHOTOSAFETY EVALUATION OF PHARMACEUTICALS**

**S10**

Current *Step 4* version  
dated 13 November 2013



## Фототоксичность

- **Фототоксическая реакция**  
(phototoxicity/photoirritation): острый светоиндуцированный ответ ткани на фотореакционноспособные химические вещества
- **Фотоаллергия:** иммунологически опосредованная реакция на химическое вещество, инициируемая образованием фотопродуктов (например, белковых аддуктов) после фотохимической реакции



# Фототоксичность

## Если соединение

- Поглощает свет в диапазон от 290 до 700 нм
- Генерирует активные формы после поглощения УФ и видимого света
- Установлено его распределение в тканях, подверженных световому облучению (кожа, глаза)

## Его нельзя считать фотобезопасным

*На ранних этапах клинической разработки необходимо предусмотреть меры защиты пациента от света*

*Экспериментальную оценку фототоксического потенциала завершают к III фазе КИ*



# Заключение

- Современные нормативные документы предусматривают при разработке лекарственных препаратов возможность поэтапного проведения доклинических исследований безопасности и их оптимизацию
- Решение о нецелесообразности проведения дополнительных исследований принимают на основании тщательного анализа факторов риска
- Если дополнительные исследования признаны нецелесообразными, в досье необходимо обоснование разработчика
- Вывод о безопасности препарата возможен только на основании комплексной оценки результатов доклинических и клинических исследований, также факторов риска

**Благодарю за внимание!**