



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**



Обоснование релевантности экспериментальных животных при проведении доклинических исследований безопасности лекарственных средств

Енгальчева Галина Нинелевна

Главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств ЦЭК ГЛС

Сюбаев Рашид Даутович

Зам. начальника управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств ЦЭК ГЛС

03 июля 2024 года

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



Релевантный – (от англ. relevant) актуальный, существенный, важный применимый и пр.

- Понятие релевантности фигурирует в регуляторных требованиях и от правильности толкования и применения термина зависит адекватность выбора подходящих для доклинических исследований тест-систем
- Правильная оценка релевантности тест-системы гарантирует получение полезной информации о потенциальных фармакологических и/или токсических свойствах лекарственного средства, которую можно экстраполировать на человека
- Для оценки степени релевантности экспериментальных животных или тест-систем *in vitro* применяют критерии, по которым определяют их соответствие патологии, популяции пациентов и механизму действия лекарственного средства



**ОБРАЩЕНИЕ НА ОБЩЕМ РЫНКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ПРАВИЛАМИ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ (РЕШЕНИЕ ОТ
3 НОЯБРЯ 2016 Г. N 78)**

Отдельные процедуры, например
получение разрешения на проведение клинического исследования,
осуществляется в соответствии с национальным законодательством
Российской Федерации



Клинические исследования

Приказ Минздрава России от 24.08.2017 N 558н "Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения ...

Приложение N 5

Заключение комиссии экспертов по результатам экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения



Клинические исследования: форма заключения комиссии экспертов

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:

4.3.1. изучение фармакологических свойств лекарственного препарата:

- а) основные фармакодинамические (иммунологические) эффекты
- б) фармакологические эффекты, несвязанные с заявленным показанием к применению
- в) влияние на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт
- г) фармакодинамическое взаимодействие лекарственного препарата



Клинические исследования: форма заключения комиссии экспертов

4.3.2. изучение фармакокинетических свойств лекарственного препарата

4.3.3. изучение токсикологических свойств лекарственного препарата:

а) токсичность при однократном введении (острая токсичность)

б) токсичность при повторном введении (подострая и хроническая токсичность)

в) мутагенность

г) канцерогенность

д) репродуктивная и онтогенетическая токсичность

е) раздражающее действие

ж) другие токсикологические исследования (антигенность, иммунотоксичность) (при наличии)

4.4. Оценка интерпретации разработчиком результатов доклинических исследований

4.5. Оценка методов статистической обработки результатов доклинических исследований



Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 30.01.2024) "Об обращении лекарственных средств»

ИЗМЕНЕНИЯ:

*В редакции от 30.01.2024 №1-ФЗ - **вступают в силу с 01.09.2024***

При подаче документов для получения разрешения на проведение клинического исследования (в соответствии со статьей 39)

Для **биологического** лекарственного препарата

В соответствии с п. 11.1

подаются документы и сведения, предусмотренные правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Евразийской экономической комиссией



Регистрация

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

Приложение N 13
к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения



Экспертиза результатов доклинических исследований

- Оценка научной обоснованности программы доклинических исследований лекарственного препарата
- 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)
- Оценка интерпретации результатов ДКИ, которую представил разработчик



"ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА»

**Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89
(ред. от 04.07.2023)**



Доклинические исследования безопасности

Общие принципы

При проведении доклинической оценки безопасности лекарственного препарата необходимо в первую очередь учитывать следующее:

- выбор соответствующих (релевантных) видов животных, наиболее чувствительных в отношении фармакологического и токсического действия
- возраст экспериментальных животных
- физиологическое состояние животных
- способ введения лекарственного препарата, включая расчет дозы, путь введения и режим дозирования
- стабильность исследуемого материала в условиях исследования

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 04.07.2023)
Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств
Евразийского экономического союза*



Выбор видов животных (животной модели)

- Программы исследований безопасности должны включать использование релевантных видов животных
- Релевантным является такой вид животных, при проведении исследования на котором изучаемый материал является фармакологически активным за счет взаимодействия препарата с рецептором (или эпитопом, если речь идет о моноклональных антителах)
- Для поиска релевантных видов животных могут быть использованы различные методы (например, иммунохимические или функциональные тесты)

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 04.07.2023)
Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств
Евразийского экономического союза*



Выбор релевантных видов животных (4 из 4)

- Если релевантных видов не существует, следует рассмотреть использование соответствующих трансгенных животных, экспрессирующих рецептор человека, или использование гомологичных белков
- Должно быть представлено научное обоснование использования этих моделей заболеваний на животных для обеспечения безопасности

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 04.07.2023) Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза



Выбор релевантных видов животных (3 из 4)

Один или два вида :

Обычно требуются данные по двум видам животных, в том числе на негрызунах (видовые различия в ответе)

Однако в некоторых обоснованных случаях может быть достаточно одного релевантного вида :

- при наличии только одного релевантного вида
- где биологическая активность биофармацевтического препарата хорошо изучена (необходимо обоснование разработчика)

Регулирующие органы могут проявлять гибкость, если препарат предназначен для лечения редких заболеваний, особенно серьезных и угрожающих

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 04.07.2023) Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза



3.3. Выбор видов животных (животной модели)

- При исследованиях моноклональных антител релевантными видами животных являются те, у которых экспрессируется необходимый эпитоп и для тканей которых можно продемонстрировать аналогичный профиль перекрестной реактивности по сравнению с тканями человека

Ремарка – Инфликсимаб

- Отсутствие связи инфликсимаба с TNF α у других видов животных, кроме человека и шимпанзе, ограничивает возможности оценки его токсичности. Хотя исследования токсичности однократных и повторных доз были проведены на крысах, считается, что эти исследования не имеют никакого отношения к оценке безопасности для человека. Небольшому числу шимпанзе, единственных подходящих видов, выявленных для тестирования на безопасность, вводили инфликсимаб однократно или до 5 раз в день в повторных дозах. Клинических или биохимических признаков токсичности выявлено не было. Однако из-за особенностей исследования (например, неоптимальные режимы дозирования, короткий период наблюдения; отсутствие посмертных данных, поскольку животные не были умерщвлены) и неопределенность в отношении проведения экспериментов, эти данные имели незначительное значение для оценки безопасности для человека. Из-за отсутствия соответствующих моделей на животных было сочтено приемлемым отсутствие более подробных данных о токсичности инфликсимаба.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/remicade-epar-scientific-discussion_en.pdf



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**

ОБОСНОВАНИЕ РЕЛЕВАНТНОСТИ ЖИВОТНЫХ



Выбор релевантных видов животных (1 из 4)

Химические соединения

- сходство метаболического профиля между видами животных, которые используются в токсикологическом исследовании, и человеком
- наличие фармакологической активности, по крайней мере, у одного вида животных

Биологические препараты

ключевым аспектом является сходство/присутствие предполагаемого эпитопа-мишени аналогичной для человека



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**

**GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS
FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL
MEDICINAL PRODUCTS EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (ADOPTED
BY CHMP 20 JULY 2017)**

**РУКОВОДСТВО ПО СТРАТЕГИЯМ ВЫЯВЛЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ РИСКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА**



Первое применение препарата у человека

Ответственность спонсора и исследователя:

- Определить факторы риска
- Опасения могут быть вызваны конкретной информацией или ее

отсутствием о:

- ✓ Механизме действия
- ✓ Природе мишени
- ✓ Релевантности животной модели
- ✓ прочие



Риски

- Ранняя клиническая разработка лекарственных средств для человека сопряжена с неотъемлемым элементом неопределенности как в отношении возможных преимуществ, так и рисков, связанных с новым лекарственным средством-кандидатом
- Неопределенность может вытекать из-за недостаточности или отсутствия информации о механизме действия препарата
 - ✓ наличия или отсутствия биомаркеров,
 - ✓ природы мишени,
 - ✓ адекватности доступных моделей на животных и/или результатов доклинических исследований безопасности
 - ✓ прочее



Снижения риска

Ответственность спонсора заключается в определении степени неопределенности и предоставлении стратегии снижения риска

Одна из составляющих этой стратегии:

- Проведение дополнительных доклинических исследований, которые могут включать данные, подтверждающие релевантность животных, адекватность экспериментальных моделей, проведение исследований с использованием материала, полученного от человека
- Научно обоснованный выбор стартовой дозы, режима эскалации дозы, определение максимального воздействия, которое должно быть достигнуто при проведении клинического исследования



Обоснование релевантности животных

1 из 4

Обоснование релевантности животных по отношению к человеку:

- экспрессия мишени, распределение и первичная структура
Отмечено, что высокая степень гомологии не обязательно подразумевает сопоставимые эффекты
- Фармакодинамика
- метаболизм и другие фармакокинетические параметры
- целевое и нецелевое связывание с рецепторами/лигандами, степень оккупации и т.д.



Обоснование релевантности животных 2 из 4

Для низкомолекулярных соединений (согласно с ICH M3R2*)

- по крайней мере, один вид, используемый для токсикологических исследований (на грызунах или не на грызунах), должен быть «фармакологически» релевантным, т.е. соответствующим предполагаемой популяции пациентов по наличию мишени и относительной эффективности воздействия препарата на мишень у выбранного вида экспериментальных животных
- Вид животных также следует выбирать на основе сходства с человеком метаболического профиля, установленного в условиях *in vitro*

** Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 (ред. от 11.10.2022) "Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов"*



Обоснование релевантности животных (3 из 4)

- **Для продуктов, полученных с помощью биотехнологии (в соответствии с ICH S6R1*)** исследования на нерелевантных видах могут привести к неправильному толкованию и не поощряются
- Если релевантных видов не существует, следует рассмотреть возможность использования гомологичных белков или соответствующих трансгенных или гуманизированных животных, экспрессирующих человеческую мишень

** Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 (ред. от 15.07.2022) "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза" (глава 5.3)*



Обоснование релевантности животных (4 из 4)

- Моделирование заболеваний на соответствующих животных (например, связанная с заболеванием экспрессия мишени), могут предоставить информацию о:
 - ✓ фармакологическом действии
 - ✓ фармакокинетике
 - ✓ Режиме дозирования у пациентов и безопасности (например, оценка нежелательного прогрессирования заболевания)
- Поэтому в некоторых случаях данные исследования могут быть использованы в качестве приемлемой альтернативы изучения токсичности на нормальных животных
- Должно быть представлено научное обоснование использования моделей заболеваний на животных для гарантии безопасности участников КИ



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**



Заключение



Цели доклинических исследований

- Оценить фармакологические свойства
- Определить безопасный уровень стартовой дозы для первого применения у человека
- Оценить токсикологический и токсикокинетический профили препарата для выработки рекомендаций по проведению клинического исследования:
 - ✓ идентификация органов-мишеней,
 - ✓ дозалимитирующая токсичность,
 - ✓ зависимость доза-ответ,
 - ✓ обратимость эффектов,
 - ✓ мониторинг при проведении КИ
- Оценить потенциальную токсичность, которая не может быть выявлена в ходе клинических испытаний
- Предоставить рекомендации по маркировке



Доклинические исследования безопасности ЛС

- Доклинические исследования проводят для оценки безопасности лекарственных препаратов, которые будут изучать в ходе клинических исследований с участием человека, а также при решении вопроса о возможности регистрации новых лекарственных препаратов.
- Необходимо отметить, что указаний о точном количестве и типе доклинических исследований, которые необходимы для оценки безопасности, не существует, поскольку при изучении каждого нового препарата возможны свои нюансы
- Однако, существует традиционный подход к доклиническим исследованиям, который изложен в различных руководящих документах FDA и ICH.

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104662>



Ранние фазы КИ

Комплексные исследования метаданных показывают

- ограниченную прогностическую ценность отрицательных результатов,
- но высокую вероятность проявления токсичности у человека, если она была обнаружена в эксперименте

Это исследование также показало, что в Брошюре исследователя предпочтение отдается доклиническим исследованиям эффективности, которые демонстрируют желаемые результаты

Investigator brochures for phase I/II trials lack information on the robustness of preclinical safety studies

Sören Sievers, Susanne Wieschowski, Daniel Strech

Br J Clin Pharmacol.2021;87:2723–2731

DOI: 10.1111/bcp.14615



Недостатки Брошюры исследователя Запросы экспертного учреждения

Оригинальные препараты (первые фазы КИ):

- Релевантность экспериментальных животных
- Доказательства использования максимальных доз при изучении общетоксического действия (при отсутствии токсических эффектов)
- Обоснование отсутствия тех или иных видов исследования
- Вопросы по полученным результатам
- Прочее



Недостатки Брошюры исследователя Запросы экспертного учреждения

Расширение популяции – создание препарата для детей:

- Релевантность экспериментальных животных
- Анализ ключевых факторов риска для оценки соотношения пользы и риска применения препарата у детей
- Вопросы по полученным результатам
- Прочее

Новая лекарственная форма и путь введения (в т.ч. гибридные препараты)*

- Релевантность экспериментальных животных
- Вопросы по полученным результатам
- Прочее

* При необходимости проведения ДКИ



Выводы

- Использование релевантных тест-систем является неременным условием получения достоверной, научно-обоснованной информации о безопасности лекарственного средства
- Не существует точных и всеобъемлющих указаний по выбору подходящих животных для каждого конкретного препарата, поскольку при доклиническом изучении каждого нового соединения возможны свои нюансы
- Для обоснования адекватности тест-систем целесообразно руководствоваться национальными и международными нормативно-методическими документами, актуальной научной информацией
- Обоснование релевантности экспериментальных животных необходимо включать в Брошюру исследователя и в регистрационное досье лекарственного препарата



**Благодарю
За внимание!**