



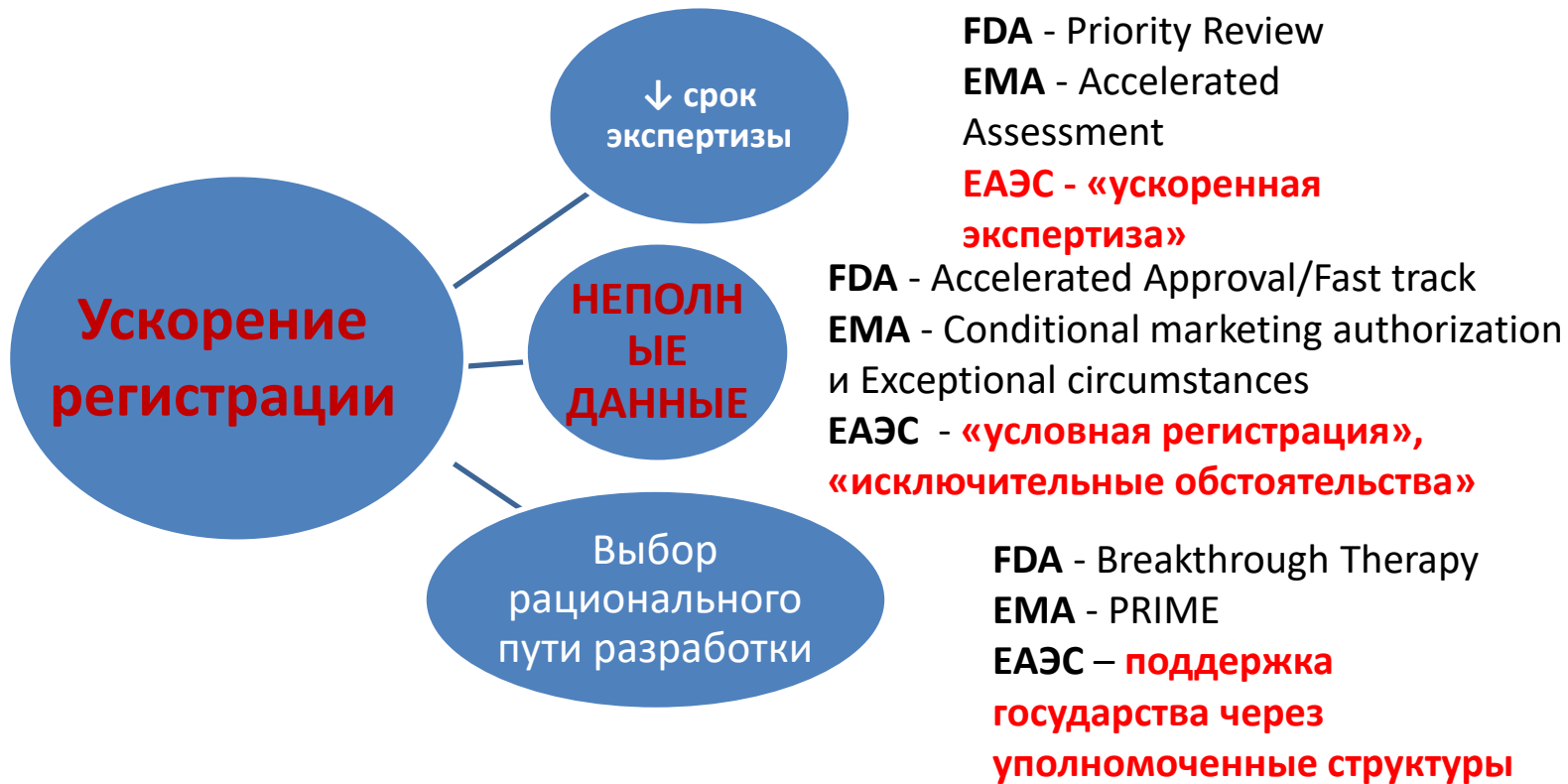
ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



Возможности ускорения
регистрации препаратов в рамках
правил ЕАЭС – установление
пострегистрационных мер

Горячев Д.В.

Принципиальные пути ускорения регистрации у регуляторов



Зачем регистрировать до получения полных данных? Доводы «ЗА»

- Появление нового эффективного препарата позволит сберечь жизни на годы раньше!
- У клинических специалистов появится новая стратегия выбора!
- Затраты на препарат окупятся раньше!
- Снизится риск прекращения разработки эффективного препарата!

Какие риски регистрации по неполным данным? Доводы «ПРОТИВ»

- Клиническое применение неэффективного препарата
- Клиническое применение препарата с развитием частых серьезных побочных эффектов
- Смещение клинических стратегий в сторону терапии неэффективного/небезопасного препарата
- При налаживании производственных линий резкое прекращение допуска на рынок небезопасного препарата грозит серьезными материальными и репутационными убытками.

Какие риски регистрации по неполным данным?

Факт: от 2 фазы до одобрения применения на основании полных данных
доходит менее 1/5 препаратов по причине негативного соотношения
польза/риск

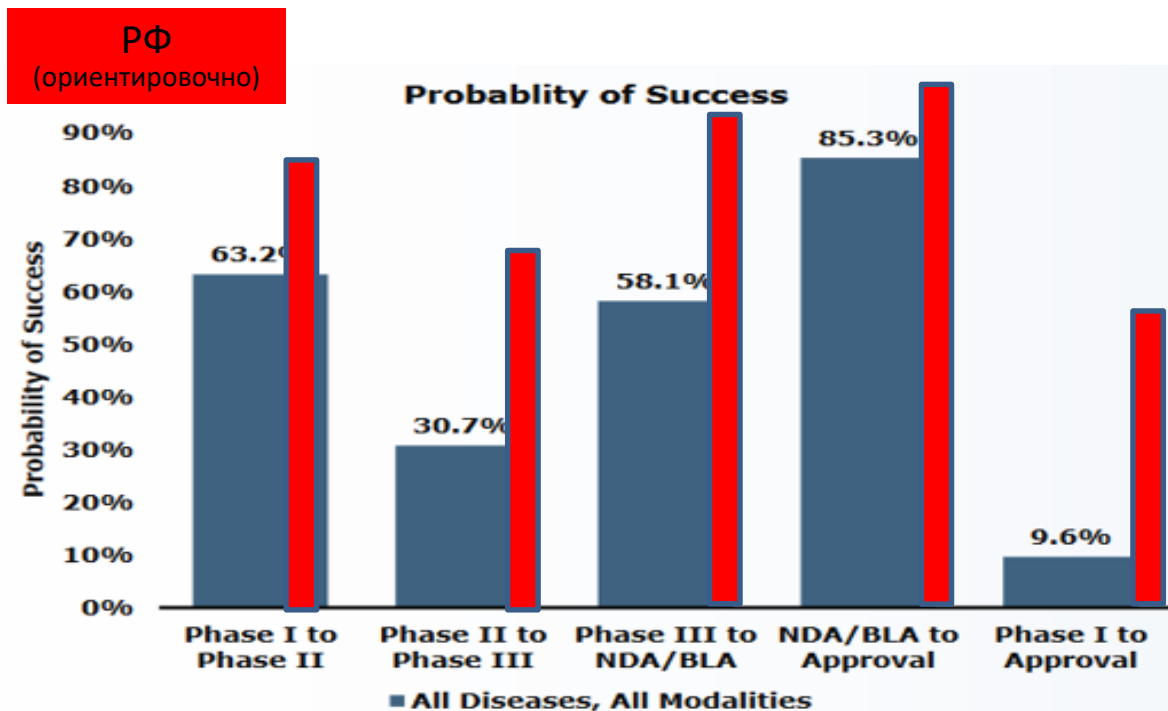
Clinical Development Success Rates 2006-2015



Biotechnology
Innovation
Organization

Biomedtracker
Pharma Intelligence | Informa

AMPLION



Прототип регистрации с пострегистрационными мерами по неполным данным в ЕМА

Box 2 EMA procedures to grant marketing authorisations when data are incomplete.

	Exceptional circumstances	Conditional approval
Defined by	EC regulation 726/2004 Article 14(8) [7]	EC regulation 726/2004 Article 14(7) [7]
Since	1995	2006
Relevant guidance	Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14(8) of EC regulation 726/2004 [7]	EC regulation 507/2006 [8]
Ground for applicability	Inability to provide comprehensive data on the efficacy and safety under normal conditions	To meet unmet medical needs of patients and in the interests of public health
Conditions	<ul style="list-style-type: none"> • The indications for which the product in question is intended are encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence. • In the present state of scientific knowledge, comprehensive information cannot be provided. • It would be contrary to generally accepted principles of medical ethics to collect such information. 	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment, prevention or medical diagnosis of seriously debilitating or life-threatening diseases. • Medicinal products to be used in emergency situations in response to public health threats recognised either by the World Health Organisation or by the EU. • Orphan medicinal products.

Процедуры ускорения в FDA

	Быстрый путь (Fast-Track)	Признание прорывной терапии (Breakthrough Therapy)	Ускоренное разрешение (Accelerated Approval)	Приоритетное рассмотрение (Priority Review)
Год начала	2012	2012	2012	1992
Критерии оценки	ЛП для лечения серьезных состояний И доклинические или клинические данные демонстрируют потенциал удовлетворения НМП ИЛИ ЛП квалифицируется для лечения инфекционных заболеваний	ЛП предназначен для лечения серьезных состояний (заболеваний) И предварительные клинические данные демонстрируют возможность улучшения по клинически значимым конечным точкам относительно доступной терапии	ЛП для лечения серьезных заболеваний И обеспечивает существенное преимущество над доступной терапией И <u>демонстрирует эффект по влиянию на суррогатную КТ обоснованно предполагающую наличие тер. эффекта ИЛИ КТ, которая может быть определена до момента наступления необратимых изменений или смерти (НИС) и предполагающую наличие влияния на НИС или иные клин. преимущества (например, промежуточные КТ)</u>	Заявка (основная или дополнение) ЛП для лечения серьезных состояний, которая при удовлетворении обеспечит значительное улучшение Б/Э ИЛИ любое дополнение, которое обеспечит изменение маркировки, связанной с педиатрической программой ИЛИ на ЛП для инф. заболеваний в т.ч. тропических инфекций.
Когда подается запрос	С подачей досье на клиническое изучение нового ЛП	С подачей досье на клиническое изучение нового препарата или после, но не позднее завершения встречи после 2 фазы КИ.	Спонсор должен обсудить возможность ускорения разрешения в процессе разработки, например, использование запланированных КТ в качестве основы для решения и обсуждения подтверждающих КИ.	С подачей заявки на одобрение или внесение дополнений.
Особенности	Работы по ускорению разработки и подготовки регулярных анализов	Активное руководство по разработке, организация, обзоры, иные действия по ускорению анализа	Разрешение основывается на результате оценки суррогатной или промежуточной КТ, которая обосновано прогнозирует клинический ответ.	Сокращенный срок оценки поданной заявки (6 месяцев вместо 10 месяцев по стандартной процедуре)

Процедуры с установлением пострегистрационных мер («ускорение», раздел VII Правил)

	С установлением ДТ (VII.I)	В исключительных случаях (VII.II) Приложение №25	Условная регистрация (VII.III) Приложение №26	Ускоренная экспертиза (VII.IV) Приложение №27
Полнота данных для вывода о соотношении п/р	+	-	-	-/+
Соблюдение п. 36 Правил (КИ в Союзе)	+ (за исключением орфанных)	-	-	-/+
Инициатива заявителя	-	-/+	+ /(или 80 дней ЭО)	+ (решение Экспертного комитета)

ФОРМЫ ЗАЯВЛЕНИЙ
О РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА,
ПРИВЕДЕНИИ В СООТВЕТСТВИЕ С ТРЕБОВАНИЯМИ ЕВРАЗИЙСКОГО
ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА И ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В
РЕГИСТРАЦИОННОЕ
ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОДАВАЕМЫЙ
НА РЕГИСТРАЦИЮ В СООТВЕТСТВИИ С РАЗДЕЛОМ VII ПРАВИЛ
РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Если лекарственный препарат подается на регистрацию в соответствии с [разделом VII](#) Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78 (далее - Правила) необходимо указать тип процедуры, в соответствии с которой он подается на регистрацию.



регистрация
лекарствен
ного препарата
в
исключитель
ных случаях

условная
регистрация
лекарствен
ного препарата

ускоренная
экспертиза
лекарствен
ного препарата

регистрация
лекарствен
ного препарата
с
установлением
дополнитель
ных
требований

Регистрация ЛП с установлением ДТ (VII.I)

Могут устанавливаться одно или несколько из следующих дополнительных требований:

- включение в систему управления рисками определенных мер для обеспечения безопасного применения ЛП;
- проведение пострегистрационных исследований безопасности ЛП;
- установление дополнительных требований к регистрации ЛП и подаче сообщений о подозреваемых НР;
- проведение пострегистрационных исследований эффективности ЛП, при необходимости - исследований различных аспектов эффективности ЛП, которые не могут быть исследованы до начала реализации ЛП;
- другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения ЛП в соответствии с требованиями [Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС](#).

Установленные условия и ограничения, а также сроки их выполнения, указываются в РУ, едином реестре, в ОХЛП и в инструкции по медицинскому применению.

Пример случая с установлением ДТ - дополнительный мониторинг

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 "Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза"

13.3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

13.3.1. Обязательные критерии включения.

В список ЛП, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории ЛП:

- а) ЛП, регистрируемые на территориях государств-членов, содержащие новое действующее вещество, которое до вступления в силу настоящих Правил не было зарегистрировано ни в одном из государств-членов в составе какого-либо ЛП;
- б) ЛП биологического происхождения, регистрируемые на территории государства-члена после вступления в силу настоящих Правил;
- в) ЛП, на которые уполномоченным органом государства-члена было затребовано выполнение пострегистрационного исследования безопасности на момент выдачи РУ или после выдачи РУ. Обозначаются черным треугольником (Решение Совета ЕЭК № 88)

Пример случая с установлением ДТ - дополнительный мониторинг в ЕМА

Черный треугольник

[Human medicine European public assessment report \(EPAR\): Minjuvi \(updated\)](#)

Tafasitamab, Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse

Date of authorisation: 26/08/2021, ▼, ○, ○, Revision: 3, Authorised, Last updated: 13/06/2022

РИС

Регистрация в исключительных случаях

(раздел VII.II решения ЕЭК № 78 и Приложение № 25)

Невозможно предоставить полные данные об Э/Б ЛП при обычных условиях его применения по одной из следующих причин:

- Показания к применению, по которым предполагается применять ЛП, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения Э/Б ЛП;**
- При текущем состоянии научных знаний не может быть предоставлена исчерпывающая информация об Э/Б ЛП;**
- Получение информации об Э/Б ЛП будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.**

РИС – важные положения (VII.11)

При регистрации ЛП отчеты обо всех проведенных КИ, включенные в состав модуля 5, рассматриваются вне зависимости от страны их проведения.

Программа исследований ЛП должна содержать перечень активных, запланированных или предлагаемых исследований, которые могут формировать основу для будущих переоценок соотношения "польза - риск", вместе с ожидаемым сроком завершения исследований.

Если исчерпывающие данные безопасности и эффективности ЛП отсутствуют, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе рассмотреть возможность РИС... в том числе без инициативы заявителя.

Пример РИС

Дантролен - препарат для лечения злокачественной гипертермии.

Злокачественная гипертермия

· Жизнеугрожающее фармакогенетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся гиперметаболизмом скелетной мускулатуры в ответ на действие триггерных агентов с исходом в рабдомиолиз и СТОН

· Частота у взрослых:

а) 1 : 60,000 общих анестезий с применением сукцинилхолина

б) 1 : 220,000 общих анестезий без сукцинилхолина

в) Абортивные и стертые формы 1 : 4,500 общих анестезий

· Частота у детей

а) 1 : 15,000 общих анестезий с применением сукцинилхолина

б) Описаны случаи ЗГ у детей 5 ти и 6 ти месячного возраста

в) У мальчиков встречаемость ЗГ в 4 раза чаще



Наличие литературных данных об эффективности применения, крайняя редкость в популяции, возникновение сразу после медицинских вмешательств и невозможность получения данных в рамках запланированных КИ, этическая невозможность включения группы сравнения (высочайшая летальность, высокая степень доказательности исторических данных).

Основные принципы условной регистрации (УР) (VII.III)

- Соотношение «польза – риск» ЛП благоприятно, и заявитель сможет после условной регистрации предоставить исчерпывающие недостающие данные (при этом доклинические исследования полные).
- Особые условия и предельный срок их выполнения необходимо установить. Особые условия подлежат ежегодной оценке (по 120.4, Решение ЕЭК № 78).
- Если особые условия выполнены, выдается регистрационное удостоверение, действительное в течение пяти лет (по 129.9. Решение ЕЭК № 78).

КИ из каких стран рассматриваются?

При условной регистрации ... наравне с отчетами о проведенных КИ, указанных в пункте 36 Правил, рассматриваются отчеты о проведенных КИ, включенные в состав модуля 5 его регистрационного досье, если они частично или полностью проведены на территориях стран региона ИСН и на их основании ЛП зарегистрирован на территории страны ИСН.

УР – к каким препаратам применимо?

- а) ЛП для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний;
 - б) ЛП для применения в ситуациях угрозы здоровью населения, в установленном порядке признанных ВОЗ или уполномоченным органом государства-члена;
 - в) Орфанные ЛП или признанные орфанными в государствах-членах.
- (Раздел II, Приложения 26 к Правилам)*

Условная регистрация применима к ЛП, для которых соотношение «польза – риск» при допуске на рынок будет превышать риск, связанный с отсутствием части данных о Б/Э ЛП на момент его регистрации (то есть для ЛП с доказанной способностью обеспечивать неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения) *(Раздел III, Приложения 26 к Правилам)*

ПРЕПАРАТ + НМП = возможность УР

Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions

Rick A. Vreman, PharmD,^{1,2} Inkatuuli Heikkinen, MSc, MHEcon,³ Ad Schuurman, MSc, MBA,² Claudine Sapede, PharmD,⁴ Jordi Linares Garcia, PhD,⁵ Niklas Hedberg, PharmD,⁶ Dimitrios Athanasiou, MBA,⁷ Jens Grueger, PhD,⁴ Hubert G.M. Leufkens, PhD,¹ Wim G. Goettsch, PhD^{1,2,*}

¹Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ²National Health Care Institute, Diemen, The Netherlands; ³DIA Europe, Middle East and Africa, Basel, Switzerland; ⁴F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland; ⁵European Medicines Agency, 30 Churchill Place, London, England, UK; ⁶The Dental and Pharmaceuticals Benefits Agency, Stockholm, Sweden; ⁷World Duchenne Organization, Stichting United Parent Projects Muscular Dystrophy, Zeist, The Netherlands.

ABSTRACT

Background: Despite increasing informal and formal use of unmet medical need (UMN) in drug development, regulation, and assessment, there is no insight into its definitions in use. This study aims to provide insight into the current definitions in use and to provide a starting point for a multi-stakeholder discussion on alignment.

Methods: A scoping and a gray literature review were performed to locate definitions of UMN in literature and on stakeholder websites. These definitions were categorized and then discussed among the multi-stakeholder author group via semi-structured group discussions and open session workshops with a broader stakeholder audience. Issues with the formation of a common definition and mechanisms for use were discussed.

Results: The reviews yielded 16 definitions. Differences were evident, but all included 1 or more of the following elements: (adequacy of) available treatments (16 of 16: 100%), disease severity or burden (6 of 16: 38%), and patient population size (1 of 16: 6%). The stakeholder discussions led to a suggestion for a definition including the first 2 items and, depending on context, population size. The discussions also showed that quantification of UMN is highly dependent on the scope and the value framework in which it is used based on different stakeholder preferences and responsibilities.

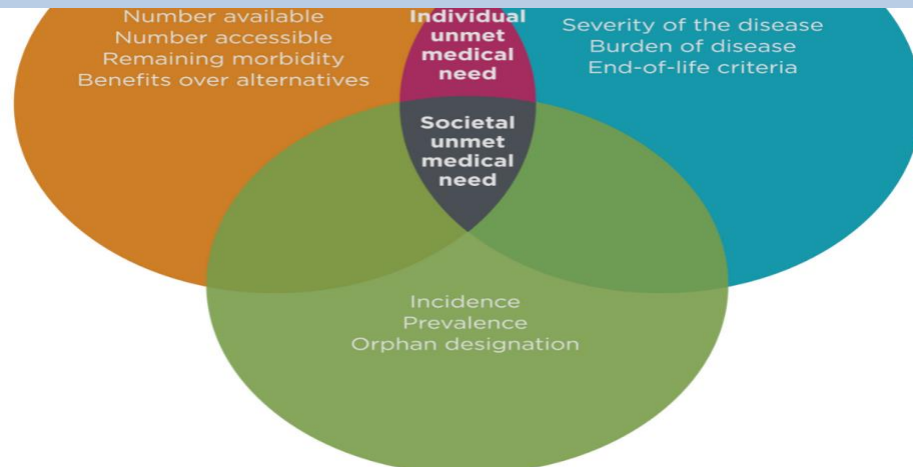
Conclusion: We encourage stakeholders that want to promote alignment on the concept of UMN to prospectively discuss the scope in which they want to apply the concept, what elements they find important for consideration in each case, and how they would measure UMN within the broader regulatory or value framework applicable.

Keywords: collaboration, early access, evidence generation, health technology assessment, patient access, regulation, reimbursement, technology development, therapeutic need, unmet medical need, unmet need.

VALUE HEALTH, 2019; 22(11):1275–1282

Результаты: Было получено 16 вариантов определений. Различия были очевидны, но все они включали 1 или более из следующих элементов: адекватность доступных методов лечения (16 из 16: 100%), тяжесть или бремя заболевания (6 из 16: 38%) и численность целевой популяции (1 из 16: 6%).

Составные элементы НМП, используемые в разнообразных определениях, и возможный способ их измерения. Несмотря на растущее официальное и неофициальное использование понятия «неудовлетворенных медицинских потребностей» (UMN) при разработке, регулировании и оценке ЛП, нет единого понимания используемых определений. Исследование направлено на то, чтобы дать представление о текущих определениях.



Неудовлетворенные медицинские потребности» (НМП)

120.2. В обоснованных случаях в целях обеспечения НМП для ЛП, предназначенных для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, регистрация может быть осуществлена до предоставления на момент подачи заявления о регистрации исчерпывающих клинических данных...

120.3. В целях настоящего подраздела под «НМП» понимается состояние, для которого в Союзе нет одобренного уполномоченными органами разрешенного и признанного эффективного метода диагностики, профилактики или лечения, либо применение подаваемого на УР ЛП будет обладать существенным преимуществом перед уже одобренным уполномоченными органами методом ...

Вариант отсутствия эффективного метода

- До августа 2021 года для болезни Альцгеймера отсутствовала эффективная (доказанная в рамках КИ) патогенетическая терапия.
- В августе 2021 года FDA в рамках Ускоренного разрешения (Accelerated Approval) регистрирует препарат на основании сурогатных КТ (уменьшение β -амилоидных бляшек) и **выдвигает условие** на получение данных по клинически значимой точке в пострегистрационном КИ.

Aducanumab (marketed as Aduhelm) Information



Content current as of:
07/08/2021

Aduhelm is an amyloid beta-directed antibody indicated to treat Alzheimer's disease. Aduhelm is approved under the [accelerated approval pathway](#), which provides patients with a serious disease earlier access to drugs when there is an expectation of clinical benefit despite some uncertainty about the clinical benefit.

Accelerated approval is based upon the drug's effect on a surrogate endpoint — an endpoint that reflects the effect of the drug on an important aspect of the disease — where the drug's effect on the surrogate endpoint is expected, but not established, to predict clinical benefit. In the case of Aduhelm, the surrogate endpoint is the reduction of amyloid beta plaque. The accelerated approval pathway requires the company to verify clinical benefit in a post-approval trial. If the sponsor cannot verify clinical benefit, FDA may initiate proceedings to withdraw approval of the drug.

HEALTH AND SCIENCE

Biogen shares surge 38% after FDA approves Alzheimer's drug, the first new therapy for the disease in nearly two decades

PUBLISHED MON, JUN 7 2021 11:03 AM EDT | UPDATED MON, JUN 7 2021 4:13 PM EDT



Существенное преимущество перед уже одобренными уполномоченными органами методом

Лечение интерферонами в 2010
году эффективно в 60%,
эффективность софосбувира
превышает 90%

The FDA granted Sovaldi Priority Review and Breakthrough Therapy designation, which is granted to investigational medicines that may offer major advances in treatment over existing options.

Признание прорывной терапии (<u>Breakthrough Therapy</u>)	Приоритетное рассмотрение (<u>Priority Review</u>)
2012	1992
ЛП предназначен для лечения серьезных состояний (заболеваний) и предварительные клинические данные демонстрируют возможность улучшения по клинически значимым конечным точкам относительно доступной терапии	Заявка (основная или дополнение) ЛП для лечения серьезных состояний, которая при удовлетворении обеспечит значительное улучшение Б/Э ИЛИ любое дополнение, которое обеспечит изменение маркировки, связанной с педиатрической программой ИЛИ на ЛП для инф. заболеваний в тч тропических инфекций.
С подачей досье на клиническое изучение нового препарата или после, но не позднее завершения встречи после 2 фазы КИ.	С подачей заявки на одобрение или внесение дополнений.
	Сокращенный срок оценки поданной заявки (6 месяцев вместо 10 месяцев по стандартной процедуре)

УР (conditional marketing authorization) в ЕМА

Регистрация вакцины Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH)



Why is Comirnaty authorised in the EU?

Comirnaty offers a high level of protection against COVID-19 which is a critical need in the current pandemic. The main trial showed that the vaccine has a 95% efficacy. Most side effects are mild to moderate in severity and are gone within a few days.

The Agency therefore decided that Comirnaty's benefits are greater than its risks and that it can be authorised for use in the EU.

Comirnaty has been granted a conditional marketing authorisation. This means that there is more evidence to come about the vaccine (see below), which the company is required to provide. The Agency will review any new information that becomes available and this overview will be updated as necessary.

Comirnaty рекомендуется для получения УР. Компания продолжит предоставлять результаты основного испытания, которое продолжается в течение 2 лет (!). Это КИ и дополнительные КИ предоставят информацию о том, как долго длится защита, насколько хорошо вакцина предотвращает тяжелую форму COVID-19, насколько хорошо она защищает людей с ослабленным иммунитетом, детей и беременных женщин и предотвращает ли она бессимптомные случаи.

В КАКОЙ МОДУЛЬ КЛАСТЬ ОБОСНОВАНИЕ

1.8.2.8. Резюме для заявления на регистрацию в особых случаях.

(п. 1.8.2.8 введен [решением](#) Совета Евразийской экономической комиссии от 05.03.2021 N 14)

1.8.2.9. Резюме для заявления на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях).

(п. 1.8.2.9 введен [решением](#) Совета Евразийской экономической комиссии от 05.03.2021 N 14)

Лидерство США в частоте условной регистрации

JAMA Health Forum™

Original Investigation

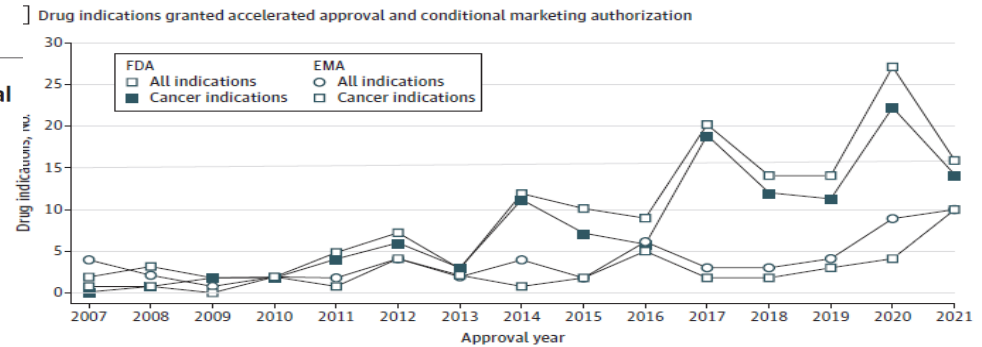
Therapeutic Value of Drugs Granted Accelerated Approval or Conditional Marketing Authorization in the US and Europe From 2007 to 2021

Kerstin N. Vokinger, MD, JD, PhD, LL.M.; Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH; Camille E. G. Glauz, BSc, JD, LL.M.; Thomas J. Hwang, MD

Table. Characteristics of Drug Indications Granted Accelerated Approval and Conditional Marketing Authorization by the FDA and EMA

Therapeutic area	Drug indications, No. (%)		Available therapeutic value rating	
	Accelerated approval	Conditional marketing authorization	FDA	EMA
All	146 (100)	58 (100)	90 (100)	56 (100)
Antineoplastic	122 (83.6)	40 (69.0)	75 (83.3)	39 (69.6)
Anti-infective	9 (6.2)	8 (13.8)	8 (8.9)	7 (12.5)
Blood and cardiovascular	8 (5.5)	2 (3.4)	5 (5.6)	2 (3.6)
Musculoskeletal	5 (3.4)	6 (10.4)	0	6 (10.7)
Alimentary and metabolism	2 (1.4)	1 (1.7)	2 (2.2)	1 (1.8)
Systemic hormonal preparations	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)

Figure. Trends in Accelerated Approval and Conditional Marketing Approvals From 2007 to 2021



Лидерство США в скорости условной регистрации



Invited Commentary | Oncology

The Timing of Cancer Drug Approvals in the United States and Europe

Kristina Jenei, BSN, MSc

Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA).¹ Over the past decade, the FDA approved oncology drugs twice as fast as the EMA, more often through accelerated pathways, and often prior to study publication. Of the 89 cancer medicines approved both in the United States and Europe between 2010 and 2019, the FDA approved 95% (85 of 89) before European market authorization.

Различие в решениях – «процедурная недостаточность»

FDA

The committee also queried the ongoing approval of **nivolumab** in the first-line setting of hepatocellular carcinoma, which received accelerated approval in 2017 based on results of the phase I/II *CheckMate-040* trial. In this study, the OS rate was 18.2% in patients who received *nivolumab* and additionally, 3.2% of patients achieved a complete response to therapy. However, the phase III *CheckMate-459* trial in 2019 failed to identify an OS benefit compared to *sorafenib* (Nexavar®; Bayer).

1.11 Hepatocellular Carcinoma

OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies (14.11)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

Jul 23, 2021

[Bristol Myers Squibb Statement on Voluntarily Withdrawal of Opdivo \(nivolumab\) Monotherapy Post-Sorafenib Hepatocellular Carcinoma U.S. Indication](#)

EMA – не включало показание

РФ: 2023!!! - Отзыва нет

- В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Работа процедуры регистрации с условиями (вариант - accelerated approval) в FDA

КИ **DREAMM-2** – 2 группы монотерапии белантамабом 2,5 мг/кг и 3,4 мг/кг

При 13-месячном наблюдении в группе 2,5 мг/кг, ORR - 32% (21,7-43,6) по сравнению с 35% ORR при 3,4 мг/кг (23,9-46,0).

Получена условная регистрация (т.к. ответ теоретический порог в 30%)

Условие зависело от подтвержденной клинической пользы в фазе 3 - DREAMM-3

В DREAMM-3 ПКТ медиана PFS между двумя когортами была больше в группе монотерапии - 11,2 мес. по сравнению с 7 мес. в группе стандартной терапии, однако OR составило 1,03 (0,72-1,47). ORR также был выше в группе белантамаба, 41% против 36% в группе стандартной терапии, VGPR - 25% против 8% в группе стандартной терапии

The screenshot shows the FDA website header with the logo and navigation links. The main headline reads: "FDA granted accelerated approval to belantamab mafodotin-blmf for multiple myeloma". Below the headline are social media sharing options (Share, Tweet, LinkedIn, Email, Print). A sidebar on the left lists "Resources for Information | Approved Drugs" and "Oncology (Cancer) / Hematologic". The main text of the article states: "On August 5, 2020, the Food and Drug Administration granted accelerated approval to belantamab mafodotin-blmf (Blenrep, GlaxoSmithKline) for adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least 4 prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent..". A red circle highlights the date "08/06/2020" and the text "Content current as of:". Below the main text, a red oval highlights a sub-headline: "FDA Requests Belantamab Mafodotin for R/R Multiple Myeloma Be Pulled From US Market". This sub-headline is dated "November 23, 2022" and attributed to "Conor Killmurray". Below this are social media icons. A quote follows: "After an update from the phase 3 DREAMM-3 study the use of belantamab monotherapy for previously treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma was pulled from US market authorization by request of the FDA." At the bottom, it says: "Drug manufacturer GSK pulls its monotherapy treatment for previously treated adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) belantamab mafodotin-blmf (Blenrep)". The FDA logo is in the bottom right corner.

Работа процедуры УР (conditional marketing authorization) в ЕМА

Препарат Lartruvo был разрешен ЕМА в 2016 году для лечения саркомы мягких тканей.

Основание - промежуточный анализ (около 130 больных) - предоставлена УР;

Условие – завершение исследования (около 500 больных). Пресс-релиз 23/01/2019 ЕМА (исследование 3-й фазы завершено): «Новым пациентам не следует начинать лечение препаратом Лартруво после того, как исследование показало, что лекарство от рака не продлевает жизнь»!!!

Table 3. Summary of survival data – ITT population

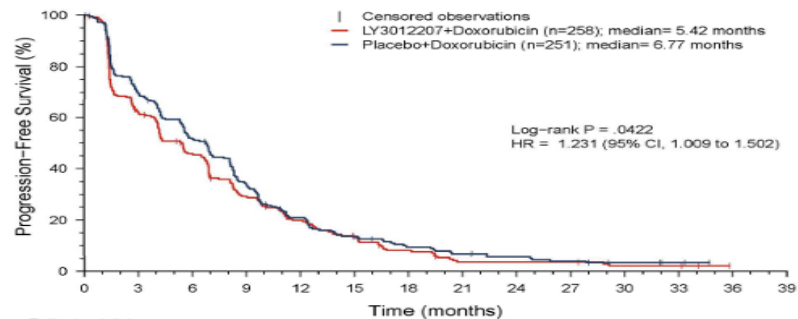
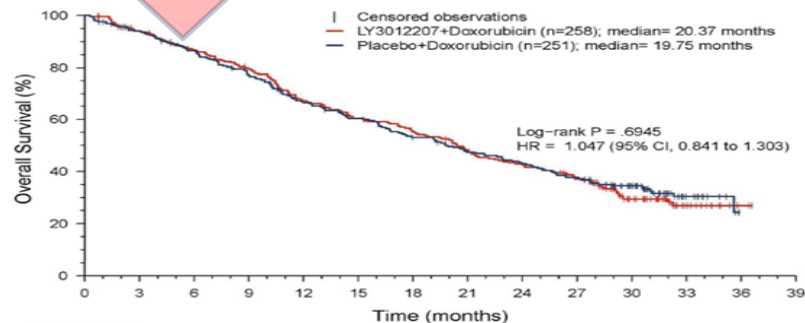
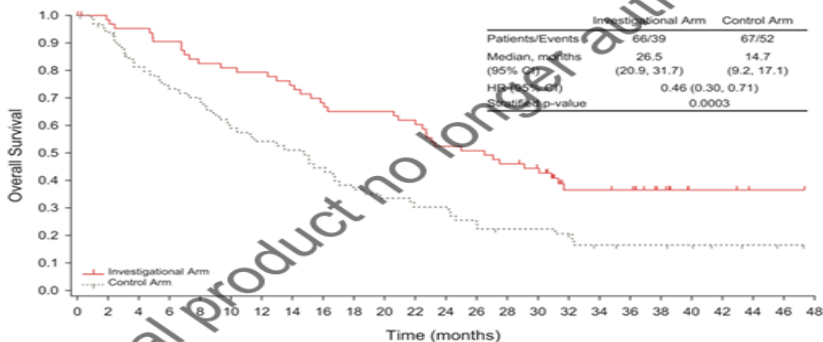
	Lartruvo plus doxorubicin (n = 66)	Doxorubicin alone (n = 67)
Progression free survival, months*		
Median (95 % CI)	6.6 (4.1, 8.3)	4.1 (2.8, 5.4)
Hazard ratio (95 % CI)	0.672 (0.442, 1.021)	
p-value	0.0615**	
Overall survival, months		
Median (95 % CI)	26.5 (20.9, 31.7)	14.7 (9.2, 17.1)
Hazard ratio (95 % CI)	0.463 (0.301, 0.710)	
p-value	0.0003	

Abbreviations: CI = confidence interval

* By investigator assessment

**Met phase 2 protocol defined significance level of 0.19

Figure 1. Kaplan-Meier curves of overall survival for Lartruvo plus doxorubicin versus doxorubicin alone



УР

1. ЛП, предназначенные для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний

Тяжесть заболевания - ...допускается обосновать предоставлением графиков смертности и ожидаемой продолжительности жизни.

Для признания серьезно инвалидизирующим состоянием (СИС) оно должно оказывать доказанное существенное влияние на повседневную жизнедеятельность пациентов уже на ранних, либо на более поздних стадиях заболевания. Эти аспекты необходимо количественно оценить с помощью объективных критериев, насколько это позволяет используемая методика анализа. Кроме того, предотвращение формирования СИС или смертельного исхода должно быть основным показанием к применению ЛП, заявленного на условную регистрацию (то есть обеспечивать его эффективность для подавляющей части целевой популяции).

УР

2. ЛП, предназначенные для применения в ситуациях угрозы здоровью населения, в установленном порядке признанные ВОЗ или уполномоченным органом государства-члена

Необходимо представить обоснование того, что лекарственный препарат предназначен для применения в экстренных ситуациях угрозы здоровью населения путем указания ссылок на соответствующую резолюцию или решение ВОЗ, либо на меры противодействия распространению ситуаций угрозы здоровью населения, утвержденные уполномоченным органом государства-члена.

УР

3. ЛП, имеющие статус орфанного ЛП или признанные им в государствах-членах

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 17.03.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы ле..."

6. При признании лекарственного препарата **орфанным** на территориях всех или нескольких государств-членов в соответствии с законодательством государств-членов регистрация такого лекарственного препарата осуществляется в соответствии с [разделами V и VII](#) или [разделами VI и VII](#) настоящих Правил, а также в соответствии с требованиями [раздела 16 части III](#) приложения N 1 к настоящим Правилам.

При непризнании лекарственного препарата **орфанным** на территории какого-либо государства-члена в соответствии с законодательством этого государства регистрация такого лекарственного препарата осуществляется в этом государстве в соответствии с требованиями [подраздела I раздела V](#) настоящих Правил и [приложения N 1](#) к настоящим Правилам.

В случае если лекарственный препарат предназначен для лечения **орфанного** заболевания, включенного в перечни, которые ведутся в соответствии с законодательством отдельного государства-члена, регистрация такого лекарственного препарата данным в референтном государстве в соответствии с настоящими Правилами с целью обращения лекарственного препарата на рынке только этого государства (национальная процедура регистрации) осуществляется в соответствии с [разделами V и VII](#) или [разделами VI и VII](#) настоящих Правил, а также в соответствии с положениями [раздела 16 части III приложения N 1](#) к настоящим Правилам.

(абзац введен **решением** Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 N 36)

Перечень орфанных заболеваний РФ

minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

↻ Версия для людей

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ НОВОСТИ МИНИСТЕРСТВО БАНК ДОКУМЕНТОВ ОБЩЕСТВЕННАЯ ПРИЁМНАЯ М

[ГЛАВНАЯ](#) / [ДОКУМЕНТЫ](#) / [ПЕРЕЧЕНЬ РЕДКИХ \(ОРФАННЫХ\) ЗАБОЛЕВАНИЙ](#)

Перечень редких (орфанных) заболеваний

Перечень, Минздрав России, 04 марта 2021

Перечень редких (орфанных) заболеваний от 4 марта 2021 года и от 23 июня 2021 года



[Перечень орфанов_04.03.2021](#)

XLSX, 51.2 КБ



[Перечень_орфанных_заболеваний_23.06.2021](#)

XLSX, 51.4 КБ

Опубликован 04 марта 2021, 15:40

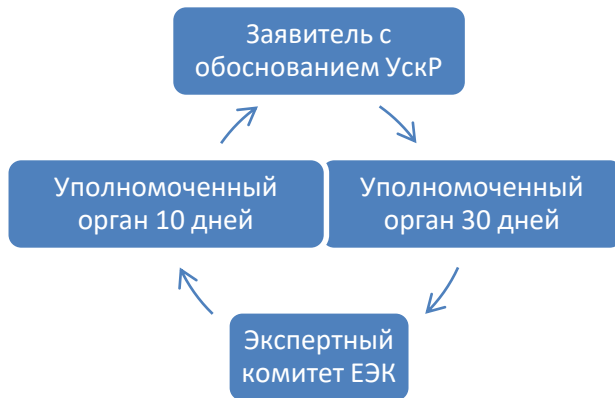
Обновлён 29 июня 2021, 11:35

VII.IV. Ускоренная экспертиза лекарственного препарата (УЭ)

120.11. УскР ЛП применяется в отношении:

- **орфанных ЛП;**
- **ЛП, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними;**
- **ЛП, представляющих особую значимость для здоровья населения, в частности, при отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи в государствах-членах, определяемых ЭК по ЛС на основании обращения уполномоченного органа государства-члена, в котором подано обращение заявителя об особой значимости ЛП до подачи заявления на регистрацию.**

Процедура рассмотрения обращения о проведении ускоренной экспертизы лекарственного препарата приведен в [приложении № 27 к настоящим Правилам.](#)





↑ Приложение N 27. Процедура рассмотрения заявления об особой значимости лекарственного препарата с це...



**ПРОЦЕДУРА
РАССМОТРЕНИЯ ЗАЯВЛЕНИЯ ОБ ОСОБОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА С ЦЕЛЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ УСКОРЕННОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ
ПРИ ЕГО РЕГИСТРАЦИИ**

В соответствии с подпунктом «в» пункта 120.11 Правил регистрации и экспертизы ЛС, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 78, УЭ применяется при осуществлении регистрации ЛП, (представляющих особую значимость для здоровья населения, **в отношении которых клинически продемонстрированы значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи** в государствах - членах Евразийского экономического союза), определяемых Экспертным комитетом по лекарственным средствам на основании обращения уполномоченного органа государства-члена.

Сохранение прежней терминологии в НПА

Регистрация в
исключительных
случаях (VII) – с
17.03.2022

Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 17.03.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы ле...

↑ 1.8. Специфические требования для различных типов заявлений:

☆ 1.8.2.8. Резюме для заявления на регистрацию в особых случаях.

(п. 1.8.2.8 введен [решением](#) Совета Евразийской экономической комиссии от 05.03.2021 N 14)

1.8.2.9. Резюме для заявления на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях).

(п. 1.8.2.9 введен [решением](#) Совета Евразийской экономической комиссии от 05.03.2021 N 14)

Условная
регистрация (VII) с
17.03.2022

Отсутствие механизма для внесения
изменений (новых показаний)

СПАСИБО!