



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegЛек

Комплексная оценка результатов доклинических исследований для обоснования безопасности лекарственного препарата

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

28 апреля 2022

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



Нормативные документы EAЭС по доклиническим исследованиям безопасности



«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



«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*
- «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований» – *рекомендация Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 N 11*



«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

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

Работа ЕЭК продолжается ...



- **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*



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КЛАСС-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



Класс-специфические эффекты



Это типичные фармакологические и токсические свойства представителей фармакотерапевтической группы лекарственных средств, обусловленные общим механизмом действия



Лимитирующая токсичность лекарственных средств



- Гематотоксичность цитостатиков
- Нейротоксичность психотропных средств
- Проаритмогенное действие антиаритмиков
- Нарушение проводимости сердца, вызываемое антигистаминными средствами
- Кардиотоксичность симпатомиметиков
- Нефротоксичность и гематотоксичность ненаркотических анальгетиков
- Гастротоксичность и антиагрегантное действие НПВП
- Пролактин-зависимый онкогенез антагонистов дофаминовых рецепторов
- Прочие



- Проявление избирательного взаимодействия лекарственного препарата с биологическими системами организма
- Наличие сходных структурных элементов молекулы лекарственных средств - **фармакофоров и токсикофоров**, которые определяют их
 - фармакологические,
 - фармакокинетические
 - токсические свойства



- **Конечные точки** в токсикологическом исследовании нового лекарственного средства с предполагаемым механизмом действия
- **Адекватность программы исследований** безопасности с учетом предполагаемого механизма действия и показаний к применению
- **Характеристики профиля безопасности** нового лекарственного средства, подтверждение ожидаемых преимуществ, типичного или атипичного механизма действия
- **Корректность оценки риска** для клинических исследований и медицинского применения



- выбор подходящих тест-систем для изучения токсичности (релевантных животных, чувствительных к фармакологическому действию)
- выбор конечных точек для токсикологических исследований (клинически значимых эффектов, органов-мишеней)
- планирование исследований фармакологической безопасности (побочного фармакологического действия)



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec – EAES

Токсикокинетические исследования



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



Токсичность при повторном введении



Основные цели состоят в выявлении:

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



Обоснование, что при проведении исследований были использованы максимальные дозы

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*



Обоснование, что при проведении исследований были использованы максимальные дозы

- 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



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



При определении величины первой дозы у человека

- учитывают все актуальные данные доклинических исследований:
 - фармакологическую зависимость «доза – эффект»
 - фармакологический (токсикологический) профиль
 - фармакокинетику/токсикокинетику
- наиболее значимым является уровень NOAEL, установленный на подходящих (релевантных) видах животных.
- Планируемая клиническая начальная доза также зависит от механизма действия, определенных свойств молекулы, дизайна клинических исследований



Канцерогенность

Иммунотоксичность

Разработка педиатрических

препаратов



Weight of evidence (WOE) – весомость признака

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

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



Канцерогенность



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.



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 “weight of evidence” taking into account the scientific status of the test systems.



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



- 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 риска развития рака



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?



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

1.	INTRODUCTION	1
1.1	Objectives of the Guideline.....	1
1.2	Background.....	1
1.3	Scope of the Guideline	2
1.4	Overview	2
2.	GUIDELINE	2
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	Weight of Evidence Review	4
3	SELECTION AND DESIGN OF ADDITIONAL IMMUNOTOXICITY	



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 тестирования на 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 проводят, спонсор должен предоставить обоснование их нецелесообразности



Разработка педиатрических препаратов



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



РегЛек – ЕАЭС

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



TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION.....	2
1.1 Objectives of the Guideline	2
1.2 Background	2
1.3 Scope	2
1.4 General Principles.....	2
2. CONSIDERATIONS FOR ADDITIONAL NONCLINICAL SAFETY INVESTIGATIONS.....	3
2.1 Clinical Context	3
2.2 Weight of Evidence Approach.....	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
3 DESIGN OF NONCLINICAL JUVENILE ANIMAL STUDIES	7



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



ФОТОТОКСИЧНОСТЬ



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ФОТОТОКСИЧНОСТЬ



RegLec – EAEC

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



- **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



Если соединение

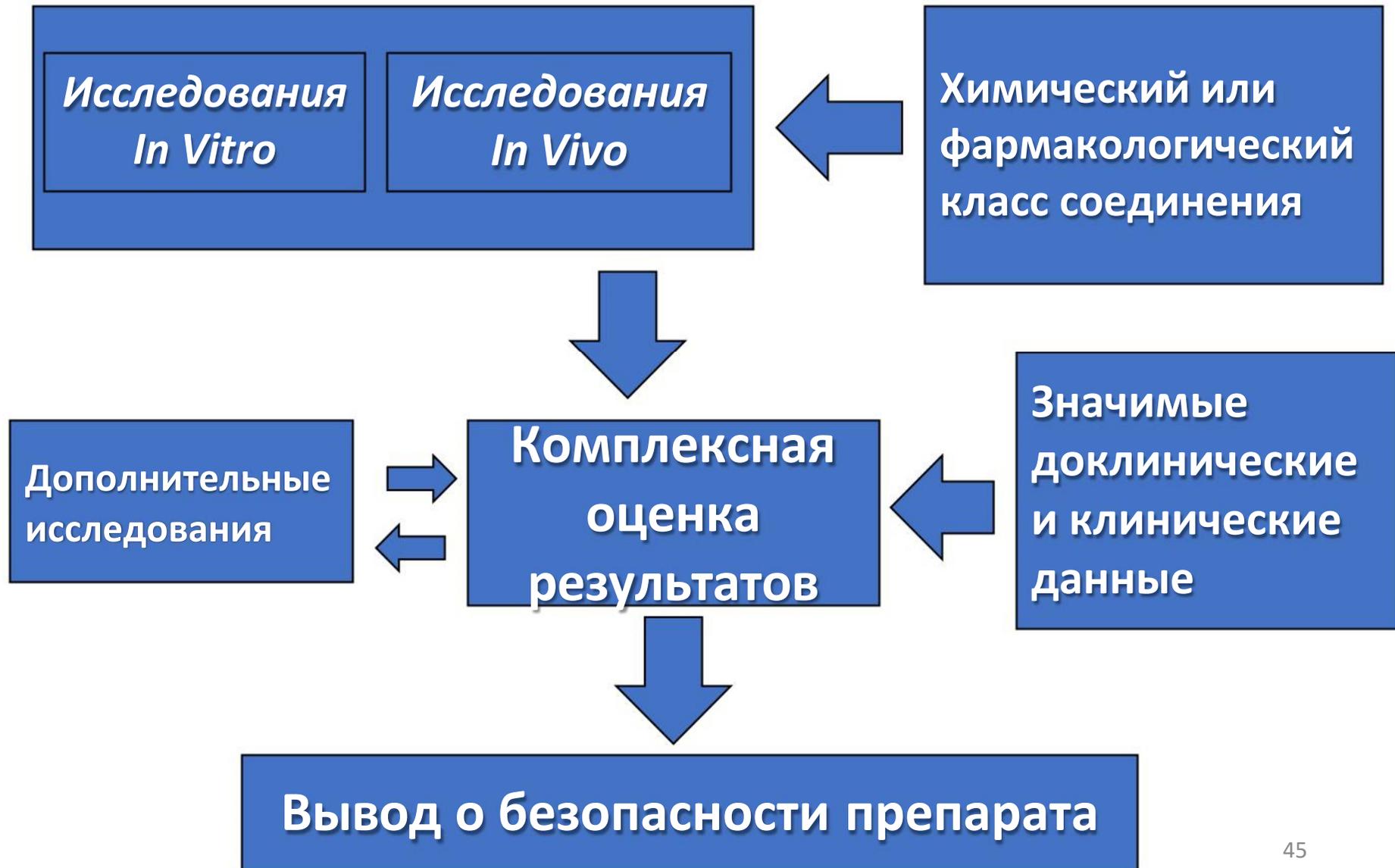
- Поглощает свет в диапазон от 290 до 700 нм
- Генерирует активные формы после поглощения УФ и видимого света
- Установлено его распределение в тканях, подверженных световому облучению (кожа, глаза)

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

Стратегия доклинических исследований безопасности лекарственного препарата





- 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, а также факторов риска



PerLek – EAES

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения