



ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России



PerLek

# Разработка и регистрация биологических препаратов для профилактики в чрезвычайных условиях на примере препаратов, применяемых в борьбе с COVID-19

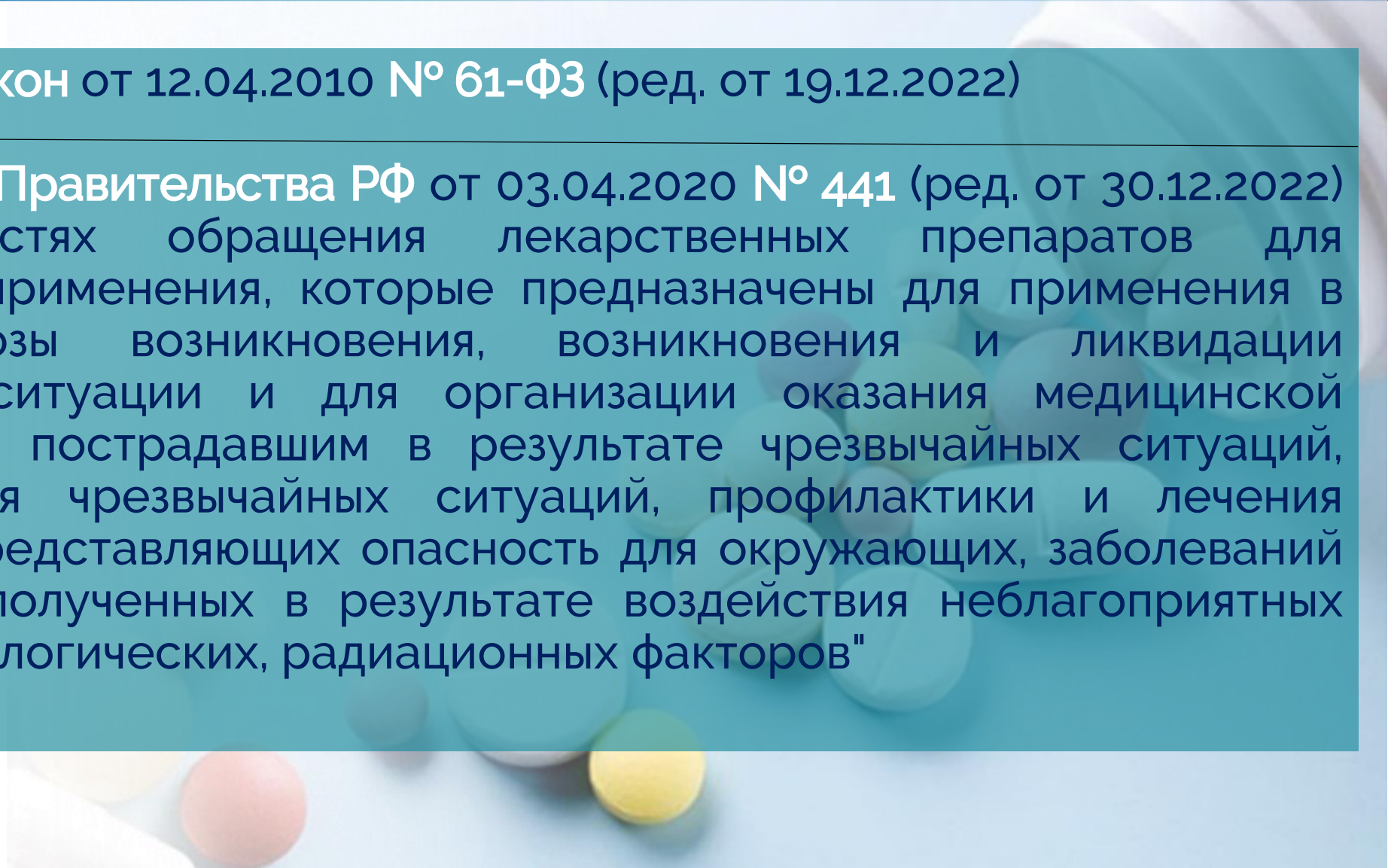
Дмитрий Витальевич Горенков, гл. эксперт  
Управления противовирусных МИБП. 26.04.2023

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



Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022)

Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 № 441 (ред. от 30.12.2022)  
"Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов"





Препараты (в т.ч.)  
для применения  
при угрозе  
здоровью  
населения,  
признанной ВОЗ  
или  
уполномоченным  
органом  
государства-члена

## РЕШЕНИЕ ЕЭК

от 3 ноября 2016 года № 78

О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для  
медицинского применения  
(ред. от 23 сентября 2022 года):



VII.III. Условная регистрация лекарственного препарата



Приложение N 26 Процедуры, критерии и требования к регистрации в соответствии с подразделом VII.III раздела VII Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (дополнительно включено с 28 марта 2022 года)





## Постановление Правительства РФ № 441

Разрешение на  
обращение выдается на  
срок **до 01.01.24**

**Электронный**  
документооборот

Регистрация – в срок **до  
20 раб. дней** (экспертиза  
– 15 р.д.)

Допускается  
предоставление  
**неполных данных**  
клинических  
исследований

Регистрация **на условиях**

Возможно исключение  
проведения экспертизы  
для препаратов,  
зарегистрированных в ЕС,  
США – регистрация 5 р.д.



## Постановление Правительства РФ № 441

Разрешение на  
обращение выдается на  
срок до **01.01.24**

Допускается  
предоставление  
неполных данных  
клинических  
исследований

если в **ДКИ**:



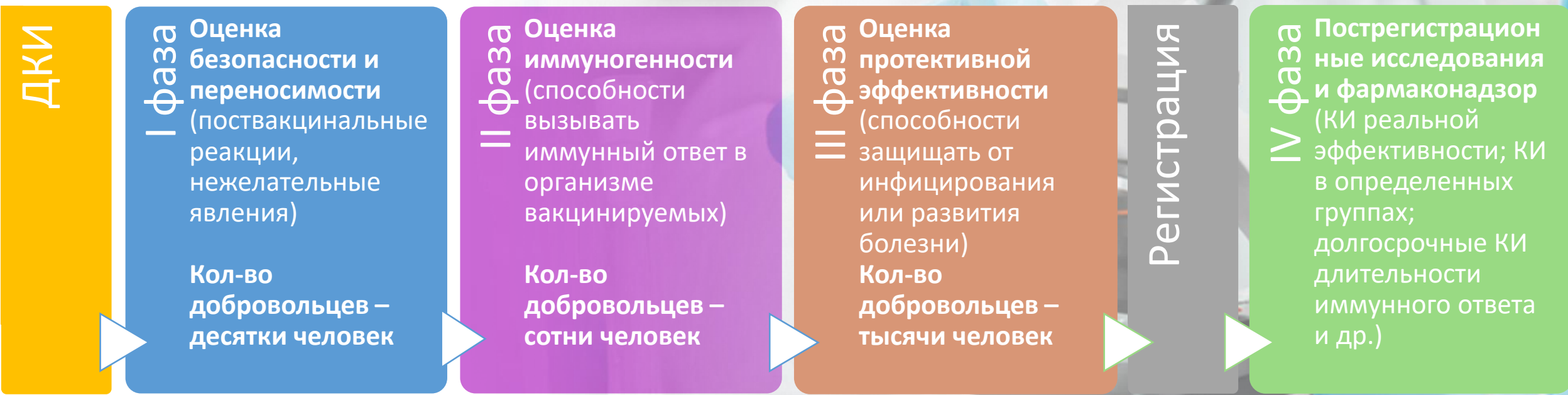
благоприятный **эффект** ЛП регистрируется **на нескольких видах** животных, в том числе на 1 крупном виде



результат исследования на животных однозначно и явно связан с ожидаемым положительным эффектом действующего вещества, который проявляется **увеличением выживаемости** или **сокращением числа осложнений**

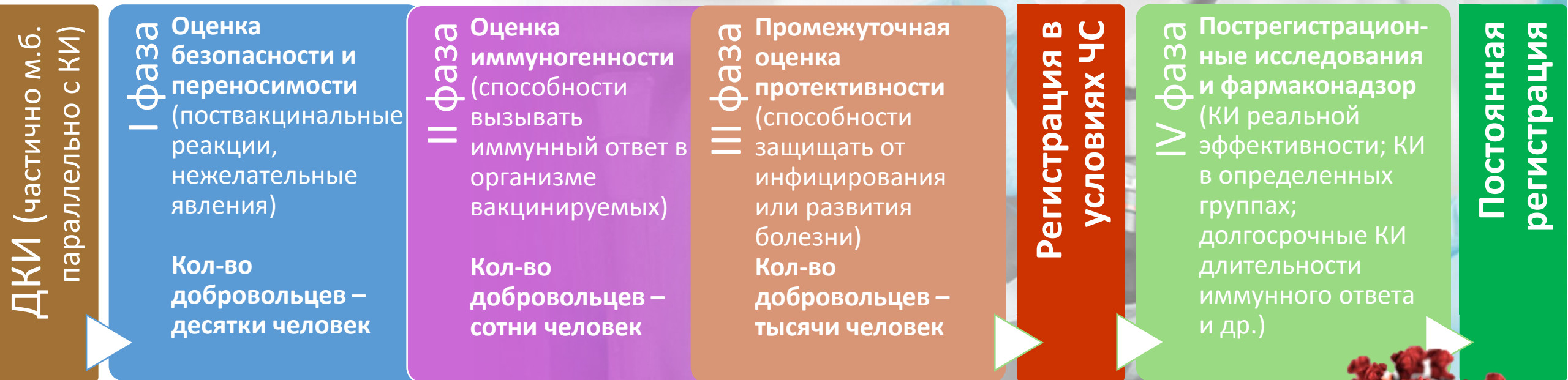


при анализе данных по изучению ФК и ФД получены результаты, позволяющие **выбрать эффективную дозу для человека**

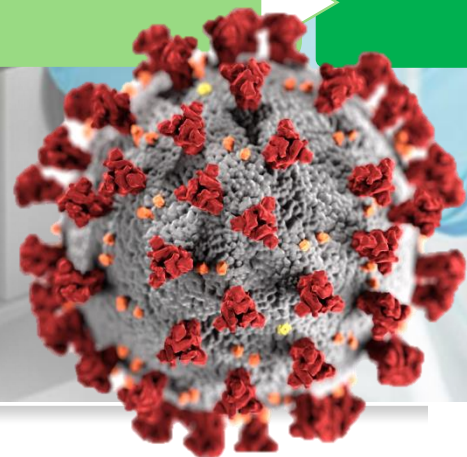




## Мировой опыт

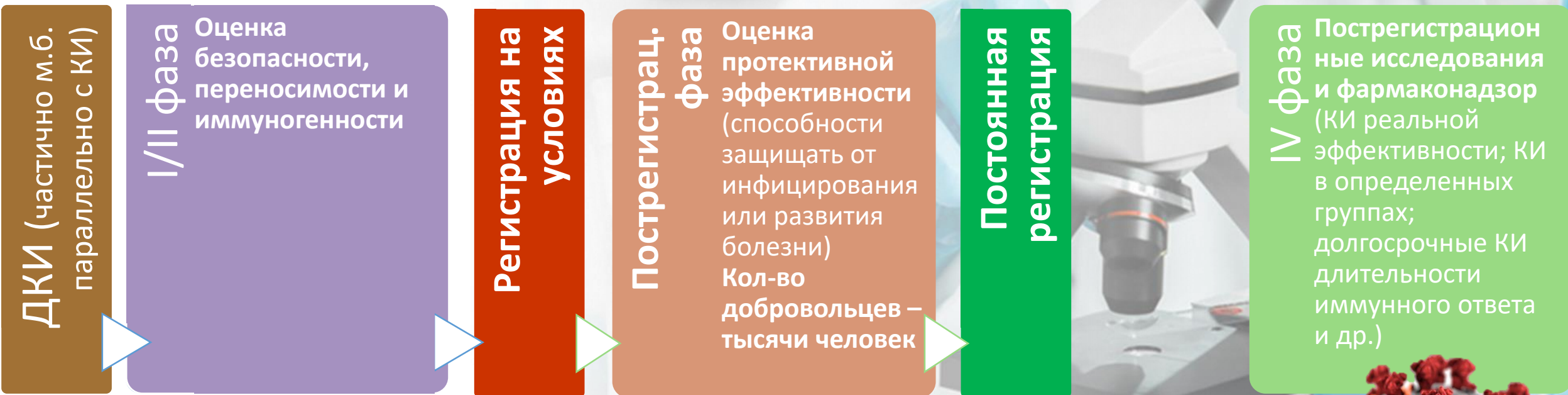


Периодическая подача текущих результатов регулятору

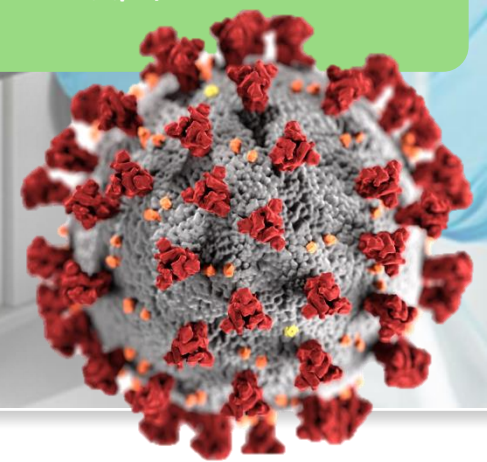




## Российская Федерация



Постановление Правительства РФ N 441







## Мировой опыт

### Качество

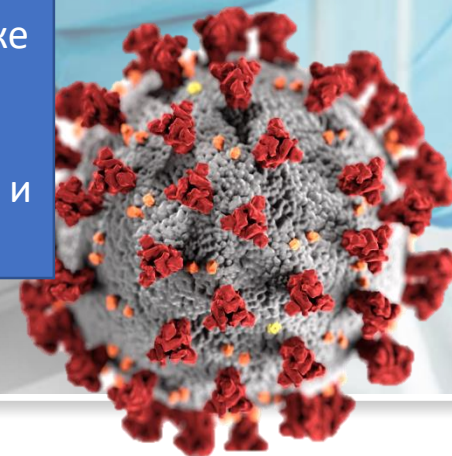
На этапе характеристики физико-химических и биологических свойств (качества) сложно сократить сроки разработки вакцины, однако это возможно при использовании универсальной платформы для получения вакцин

В досье д.б. представлены в полном объеме характеристика физико-химических свойств вакцины и методы контроля качества, которые должны соответствовать нормативным требованиям, предъявляемым к вакцинам

Разработка может быть ускорена на основе результатов испытаний, полученных при разработке других зарегистрированных вакцин на той же технологической платформе

Если планируется выпуск препарата на платформе зарегистрированных вакцин, то данные, полученные для этих вакцин, при должном обосновании, м.б. использованы для характеристики отдельных этапов производства и методов контроля

Для разработки новой вакцины м.б. использована информация, которая была получена ранее при разработке зарегистрированной вакцины на основании результатов полной стандартной оценки эффективности и безопасности





## Мировой опыт

### Документация

По согласованию с регулятором возможно предоставление результатов отдельных исследований, проводившихся для вакцин на той же технологической платформе

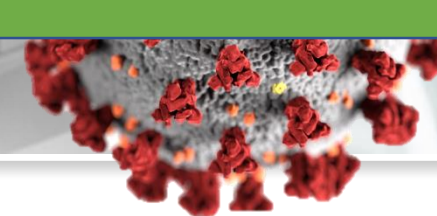
Иммунологические исследования должны быть проведены на релевантных видах животных. Необходимо охарактеризовать гуморальный и Т-клеточный ответ

До 3 фазы КИ необходимо оценить иммунные маркеры возможного усиления развития респираторного заболевания - ERD (например, нейтрализующие антитела в сравнении с общим антительным ответом, баланс Th1 / Th2)

До 3 фазы КИ необходимо провести исследования с поствакцинальным заражением приматов. Дополнительно рекомендуется провести аналогичные исследования на другой животной модели (хомяки, хорьки, трансгенные мыши)

До начала КИ с участием беременных женщин и фертильных женщин, не планирующих использовать контрацепцию, следует провести ДКИ онтогенетической и репродуктивной токсичности

При разработке принципиально новой вакцины и отсутствии данных о ее биологическом распределении требуется изучение биораспределения на животных





## Мировой опыт

Клиника

Ввиду отсутствия иммунного коррелята защиты, главная цель клинической разработки – подтверждение эффективности вакцины. При этом оценка иммуногенности является важной частью разработки вакцины

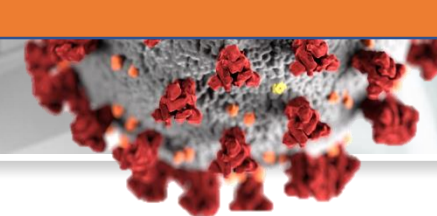
С целью ускорения клиническая разработка может проводиться с помощью адаптивного и/или бесшовного дизайна, что позволит отобрать кандидатную вакцину и режим дозирования

С целью обеспечения безопасности вакцинации независимо от дизайна необходимо, чтобы был предоставлен достаточный объем данных по безопасности, включая риск развития ERD

Размер предрегистрационной базы данных по безопасности – не менее 3000 участников, иммунизированных вакциной в дозе, предполагаемой для клинического применения

Необходимо проводить периодический мониторинг КИ для выявления неблагоприятного баланса в исходах заболеваний COVID-19 в группе исследуемой вакцины по сравнению с контрольной

Одним из путей ускорения этапа клинических исследований вакцины может являться исследование с участием здоровых добровольцев при моделировании у них контролируемой инфекции





## Мировой опыт

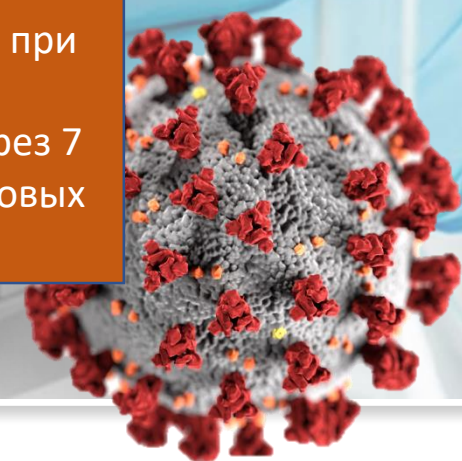
Клиника I/II фаза

Взрослые здоровые добровольцы (сотни чел.) с низким риском развития тяжелых форм COVID-19; не следует включать в КИ участников с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 (например, работников здравоохранения)

Цель ранних стадий – выбрать режимы дозирования вакцины. Необходимо охарактеризовать безопасность и иммуногенность (оценить для каждого уровня доз и для различных возрастных групп, планируемых в КИ 3 фазы)

Предварительные данные по иммуногенности на ранних стадиях клинической разработки должны включать оценку нейтрализующих антител в сравнении с общими антителами и баланс Th1/Th2

Могут включаться лица 55+ лет без заболеваний и состояний, относящихся к факторам риска при COVID-19. Они вводятся в исследование не ранее чем через 7 дней после иммунизации здоровых лиц до 55 лет.





## Мировой опыт

### Клиника III фаза

Необходимо продемонстрировать эффективность вакцины, сформулированную в формальной гипотезе, что потребует включения нескольких тысяч участников, включая добровольцев с коморбидными состояниями

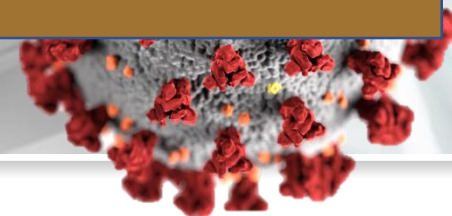
Исследования должны быть рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми или с активным контролем (предпочтительна рандомизация 1:1)

Если есть зарегистрированная вакцина COVID-19 с доказанной эффективностью и безопасностью, ее можно использовать в качестве контроля вместо плацебо; дизайн КИ – не меньшая эффективность

Первичные точки – лабораторно подтвержденный COVID-19 или SARS-CoV-2 инфекция; случаи госпитализации; случаи тяжелого течения; смерти

Профилактическая эффективность должна быть не менее 50% по сравнению с плацебо. Для исследований не меньшей эффективности критерием успеха является нижняя граница ДИ больше -10%.

Последующее наблюдение за добровольцами по учету исходов COVID-19 (особенно серьезных случаев) должно продолжаться максимально долго, желательно не менее года





## Потенциальные проблемы пострегистрационных КИ

Отсутствие  
иммунологически  
наивных  
добровольцев

Выделение когорт с  
низким/сред./высоким  
титром, COVID в  
анамнезе, предыдущая  
вакцинация  
Балансировка групп по  
этим параметрам

Этичность  
использования  
плацебо

Активный контроль  
Неравномерное  
распределение по  
группам

Длительность  
проведения

Предоставление  
промежуточного отчета  
по достижении  
запланированного  
количества случаев

Снижение  
эффективности  
вследствие появления  
мутантных штаммов

Использование  
сопервичных конечных  
точек госпитализации,  
тяжелого COVID-19,  
летальных случаев  
Модификация вакцин



## Подтверждение гос. регистрации

Постановление Правительства РФ N 441

Срок процедуры – не более 20 р.д. (экспертиза – не более 10 р.д., ответ на запрос – не более 3-5 р.д.)

Предоставление документов – не позднее 1 декабря 2023 г.

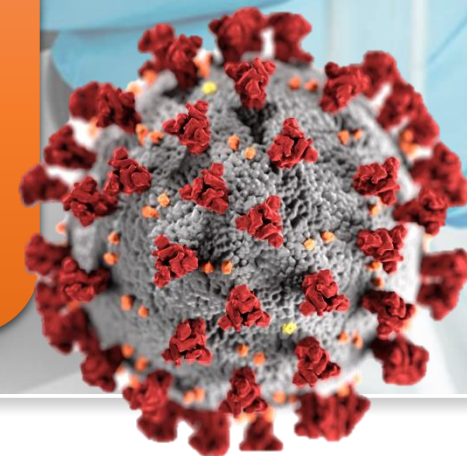
Результаты мониторинга эффективности и безопасности

Результаты мероприятий, предусмотренных ПУР

Документы регистрационного досье, требующие внесения изменений в связи с процедурой

Копия лицензии на производство

Документация, подтверждающая выполнение заявителем условий, установленных при государственной регистрации





## Мировой опыт

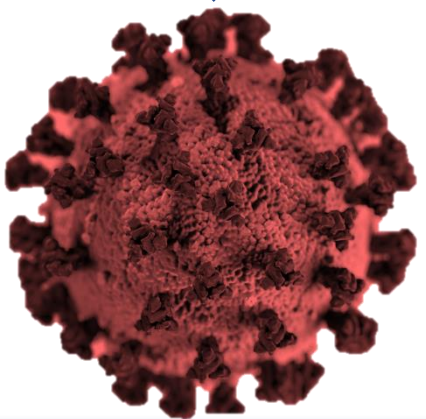
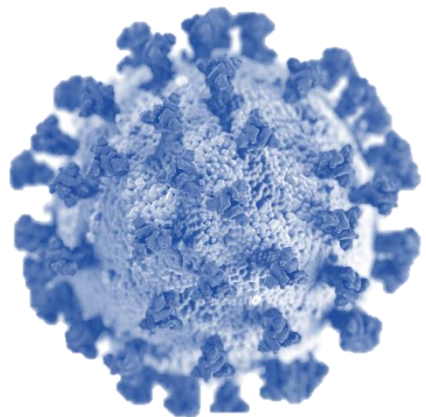
Бивалентные вакцины, содержащие, наряду с уханьским штаммом, подварианты «омикрона», были зарегистрированы в ЕС и США в 2022 г. *BA.5 - без данных КИ по штамму (представлены позднее)*

В связи с распространением мутантных штаммов SARS-CoV-2, эффективность имеющихся вакцин может быть снижена; целесообразно проводить разработку модифицированных вакцин, эффективных в отношении новых вариантов

18 апреля 2023 г. FDA отозвала лицензии EUA у мРНК вакцин, содержащих только уханьский штамм



Позиция FDA и EMA: в случае модифицированных вакцин для получения EUA достаточно подтвердить безопасность и иммуногенность вакцины, **3 фаза КИ не требуется**



Мутантные штаммы

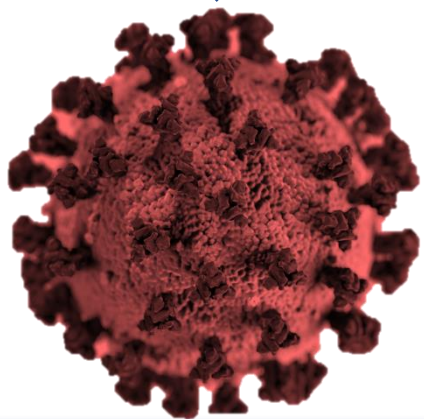
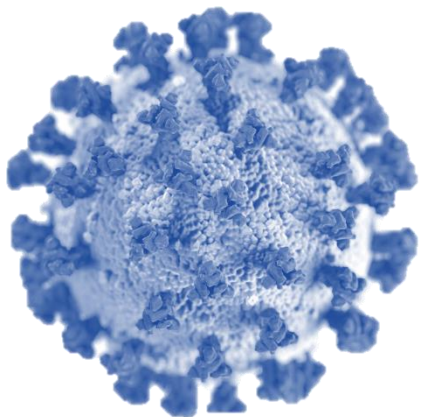




## Россия

Постановление Правительства РФ N 441

Внесение изменений в досье в части смены антигенного (штаммового) состава (п. 17.1.1 от 01 января 2023 г.)



Мутантные штаммы

Скорректированная НД

Результаты ДКИ протективной эффективности и безопасности

Объем ДКИ такой же, как и при регистрации?



Результаты КИ реактогенности и иммуногенности (50 чел. без утверждения протокола)

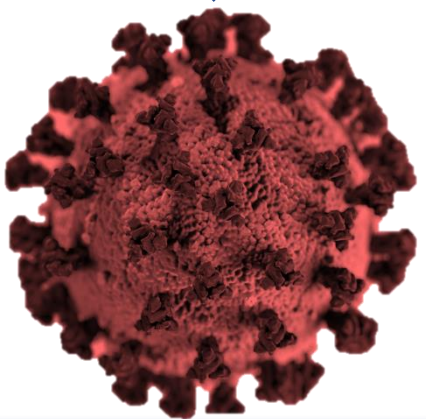
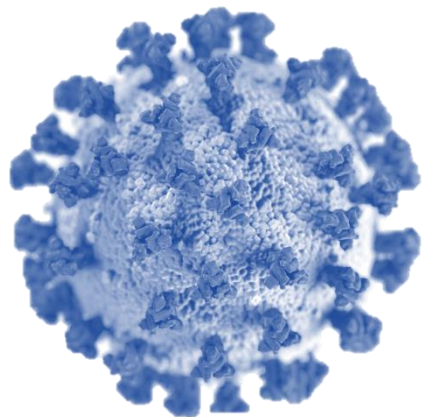
Гарантия проведения КИ эффективности и безопасности против нового штамма вируса

Если есть данные сравнительной иммуногенности - возможно наблюдение. Например, тест-негативный дизайн





## Дополнительные вопросы



Мутантные штаммы

**Актуальность нового вакцинного штамма циркулирующим в популяции вариантам**

**Возможно ли обновление вакцины с сохранением возможности выпуска немодифицированного препарата?**

**Насколько оправдан в отношении вакцин против COVID-19 подход, применяемый к гриппозным вакцинам?**

FDA планирует упростить обновление штаммового состава ковидных вакцин.

Предлагается выбирать состав ежегодно в июне.

Обновленная вакцина будет вводиться в сентябре в рамках ежегодной вакцинации. Введение – однократно.

В случае появления штамма особой опасности – внеплановая комиссия.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



**ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России**

SARS-CoV-2  
**COVID-19**  
Coronavirus  
Vaccine

SARS-CoV-2  
**COVID-19**  
Coronavirus  
Vaccine

SARS-CoV-2  
**COVID-19**  
Coronavirus  
Vaccine

SARS-CoV-2  
**COVID-19**  
Coronavirus  
Vaccine