



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



Условная регистрация: применение, обоснование, обязательства

**Мельникова
Екатерина Валерьевна**

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



применение

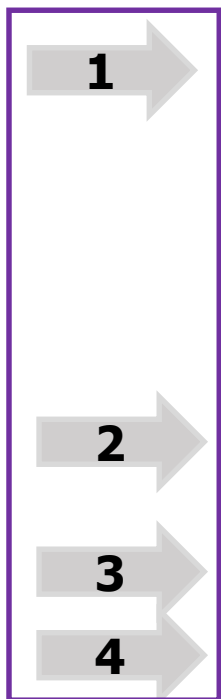


НМП

1 год, ежегодная
переоценка П-Р

ОХЛП,
ИМП

условия



П > Р (неполные данные КИ (5 модуль); 3,4 модули РГ - полные)
При экстренной
необходимости, в
ответ на угрозы
здравоохранению



П > Р (неполные данные КИ,
ДКИ, биофармацевтической разработки,
неполные 3-5 модули)

Изменения в РД и
заявление на продление
регистрации подаются за
6 мес. до окончания УР

В дальнейшем Заявитель сможет предоставить исчерпывающие
данные о качестве, эффективности и безопасности

Удовлетворение НМП

Преимущества немедленной доступности **П от немедл. доступа > Р неполноты данных**

- завершение исследований
- проведение новых исследований

Срок выполнения устанавливается
УОИВ

обязательства





Неудовлетворенные медицинские потребности

Состояние, для которого в ЕАЭС нет одобренного уполномоченными органами разрешенного и признанного эффективного метода диагностики, профилактики или лечения, либо применение подаваемого на условную регистрацию ЛП будет обладать существенным преимуществом перед уже одобренным уполномоченными органами методом диагностики, профилактики или лечения

- предназначенные для лечения, профилактики или мед. диагностики серьезных (тяжелых) **инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний,**

- применяемые в экстренных ситуациях **в ответ на угрозы здоровью населения,** признанные ВОЗ или уполномоченными органами государств-членов,

- имеющие статус **орфанных** в соответствующем государстве-члене

- объективные и поддающихся количественной оценке мед. или эпид. сведения
- графики смертности и ожидаемой продолжительности жизни
- анализ морбидности и последствий заболевания (состояния) для повседневной жизнедеятельности пациентов
- предотвращение формирования серьезного инвалидизирующего состояния или смертельного исхода должно быть основным показанием к применению ЛП

- ссылка на соответствующую резолюцию ВОЗ
- на меры противодействия распространению угрозы здоровью населения, утвержденные УО государства-члена

- копию решения УО (экспертной организации) референтного государства о присвоении ЛП статуса орфанного
- иное документальное подтверждение наличия у данного ЛП статуса орфанного.



Обоснования НМП в РД:

- критический **обзор доступных методов** профилактики, медицинской диагностики или лечения с описанием НМП системы здравоохранения
- **количественная оценка** величины НМП с учетом медико-статистических данных (например, на основе медицинских или эпидемиологических данных)
- **доказательства** того, что регистрация ЛП позволит обеспечить НМП системы здравоохранения

Терапевтическое преимущество – значимое улучшение эффективности или клинической безопасности ЛП (положительное влияние на начало или развитие состояния либо снижение морбидности или смертности от заболевания).

В исключительных случаях – значительное улучшение возможности оказания мед. помощи (например, терапия позволит проводить амбулаторное лечение вместо лечения исключительно в условиях стационара).



1. Почему может быть применена УР – соблюдение 4-х условий

2. Обоснование НМП – отнесение к 1 или нескольким типам ЛП или обоснование терапевтического преимущества

3. Представление результатов КИ:

- с меньшим размером выборки и (или)
- с меньшей продолжительностью и (или)
- с иными конечными точками по сравнению с тем стандартом исследований, который необходим для подтверждающих КИ ЛП для этого показания к применению

Оценка степени неопределенности при прогнозе клинической пользы на основе промежуточной конечной точки и обоснование приемлемости этой степени неопределенности в отношении

- благоприятных последствий
- неблагоприятных последствий

ОБЯЗАТЕЛЬСТВА И СРОКИ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ



TECARTUS Brexucabtagene autoleucel	АВЕСМА Idecabtagene vicleucel	Carvikty Ciltacabtagene autoleucel	Zolgensma Onasemnogene abeparvovec	Roctavian Valoctocogene roxaparvovec	TECVAYLI Teclistamab
<i>Kite Pharma, Inc</i>	<i>Celgene Corporation, Bristol-Myers Squibb Company</i>	Jassen	<i>Novartis</i>	<i>BioMarin</i>	<i>Janssen-Cilag International</i>
2020, ЕС	2021, ЕС	2022, ЕС	2020, ЕС	2022, ЕС	2022, ЕС
р/р МКЛ, ОЛЛ	р/р ММ	р/р ММ	СМА 1	Гемофилия А	р/р ММ



1. - П>Р
 - Продолжающееся КИ 3 Фазы и другие КИ
 - Нусинерсен (пожизненные интратекальные инъекции); Золгенсма – эффективность выше, удобный способ введения, сопоставимый профиль безопасности
 - Ранний доступ важен, особенно для пациентов со СМА 1 типа, продолжительность жизни которых без лечения составляет менее 2 лет.
2. **ORF, 2015 PRIME, 2017 (3 PA) accelerated assessment**
3. Небольшой размер выборки, без долгосрочной эффективности



Неопределенность в отношении благоприятных последствий:

- отсутствие или ограниченность данных по эффективности для пациентов с одной и тремя копиями гена *SMN2*;
- для долгосрочной эффективности;
- отсутствует информация о когнитивном развитии пациентов со СМА. Заявитель взял на себя обязательство зафиксировать эти параметры в исследовании реестра;
- снижение геномного титра во время хранения также затрудняет контроль эффективности, поскольку эффективность выражена относительно хранимой контрольной партии. Анализ критериев приемлемости параметров качества для обеспечения оптимального клинического результата.

Неопределенность в отношении неблагоприятных последствий:

- база данных по безопасности ограничена;
- в отношении потенциальной кардиотоксичности;
- в отношении потенциальной токсичности для дорсальных корневых ганглиев (DRG), наблюдаемой в ДКИ;
- в отношении безопасности препарата при долгосрочных КИ вследствие потенциальной канцерогенности, хотя риск считается низким, поскольку векторы ААВ в основном не интегрируются в геном хозяина (долгосрочное наблюдение в течение 15 лет).



Качество:

при первом продлении заявки на условное разрешение на продажу: результаты разработки и внедрения дополнительных методов оценки качества, в частности, оценки примесей, появления агрегатов (в том числе на образцах с истекшим сроком годности), активности препарата, стабильности; подтверждение метода испытания на стерильность; оценка влияния замораживания-оттаивания на активность; уточнение стратегии оценки наличия/отсутствия эндогенных ретровирусов в банках клеток, используемых в производстве и другие. **По мере получения результатов:** контроль целостности векторного генома (на 30 партиях) – при получении результатов, указывающих на мутации в кассете экспрессии терапевтического гена, которые могут привести к появлению нефункционального белка или измененным уровням белка, – **немедленное сообщение.**

Клинические исследования:

- продолжение изучения сопоставимости разных серий препаратов, произведенных как по ранее разработанному процессу, так и по технологии производства для коммерческих целей, по эффективности в ДКИ и КИ;
- заявителю необходимо завершить все КИ, которые не были закончены на момент рассмотрения регуляторными органами ЕС (2020 г.) и представить их результаты, в том числе и по долгосрочному наблюдению за пациентами (**при каждом ежегодном обновлении и до завершения**);
- проведение долгосрочных исследований на основе регистра пациентов (**промежуточные результаты – при каждом ежегодном обновлении, окончательные результаты – 2038 г.**);
- для обеспечения оптимального клинического результата Заявитель должен провести оценку соответствия качества ЛП по спецификации с полученным результатом лечения и определить, нужно ли ужесточение критериев выпуска для улучшения однородности партий и обеспечения оптимального клинического результата (**при завершении КИ в конце 2021**).



1. - П>Р
 - продолжающееся КИ 3 Фазы (наблюдение – 5 лет), другие КИ, совершенствование режима приема кортикостероидов
 - однократная внутривенная доза **Roctavian** освобождает пациентов с тяжелой формой ГА от терапевтической нагрузки по крайней мере на 2 года (немногие пациенты из фазы КИ достигли 5 лет), в то время как доступные варианты лечения требуют переменного количества инъекций, т.е. профилактической инфузии экзогенных FVIII два-три раза в неделю или эпизодически во время кровотечения и повторяют введение эмицизумаба каждые 1-4 недели (у пациентов с ингибиторами FVIII или без них). Это первая генная терапия, продемонстрировавшая превосходство по сравнению со стандартной профилактикой FVIII, выражающееся в снижении годовой частоты кровотечений
 - ранний доступ важен, и он не будет представлять риска для общественного здравоохранения до получения недостающих данных об эффективности и безопасности. Однократная доза **Roctavian** – альтернативный, эффективный и менее обременительный вариант лечения для пациентов с тяжелой формой ГА.
2. **ORF, 2016** **PRIME, 2017 (3 PA)** ~~accelerated~~ **assessment**
3. **Небольшой размер выборки (N=134), без долгосрочной эффективности (5-летнее наблюдение на момент регистрации – только 7 пациентов)**



Неопределенность в отношении благоприятных последствий:

- **методологические вопросы;**
- **вариабельность медианных уровней FVIII:** анализ на небольшом количестве подгрупп, отсутствие согласованности с проведенными анализами в течение одного года и характер анализов (выборочные исследовательские анализы) с ограниченной надежностью;
- **отсутствие или низкий уровень ответа на терапию:** в КИ 3 фазы 33 из 134 (24,6%) испытуемых не отвечали на терапию или имели низкий ответ. Заявитель обязался предоставить обновленный анализ потенциальных факторов, влияющих на вариабельность уровня активности FVIII у пациентов для выявления прогностических факторов отсутствия или низкого уровня ответов на терапию;
- **повышение АЛТ и применение кортикостероидов:** необходимо уточнение режима приема кортикостероидов в связи с наличием данных как профилактического режима, так и терапевтического по разным графикам;
- **продолжительность эффекта лечения:** постепенное снижение активности FVIII, пик которого приходится через 6 месяцев. Неизвестно, может ли снижение активности FVIII быть достаточным для поддержания эффективности гемостаза в течение нескольких лет; необходимо будет предоставить данные о 5-летнем наблюдении из основного исследования.

Неопределенность в отношении неблагоприятных последствий:

- профиль безопасности ЛП трудно оценить из-за множества факторов: отсутствия контрольной группы, ограниченных данных о долгосрочном наблюдении, влияния дополнительных различных подходов к терапии кортикостероидами и неклинических результатов, связанных с интеграцией AAV;
- гепатоксичность: КИ с профилактическим режимом кортикостероидов;
- онкогенные эффекты: ожидается, что AAV не будут интегрировать свой геном в клетки-хозяева с высокой частотой, но все события интеграции могут способствовать опухолевой трансформации;
- влияние ЛП на репродуктивную систему и развитие плода: исследования на самках мышей (ожидается в 2023)



Клинические исследования:

- продолжение исследований на предмет прогностических факторов отсутствия ответа посредством текущих КИ;
- данные основного КИ за 5 лет о клинической эффективности (уровень активности FVIII) **(промежуточный отчет – 2022, заключительный – 2025)**;
- определение адекватного профилактического режима приема кортикостероидов посредством текущих КИ **(промежуточный отчет – 2023, заключительный – 2027)**;
- КИ эффективности у пациентов, получавших активные или предшествующие ингибиторы фактора VIII **(промежуточный отчет – 2023, заключительный – 2028)**;
- КИ эффективности ЛП у пациентов с антителами к AAV5 **(промежуточный отчет – 2023, заключительный – 2027)**;
- исследования влияния препарата на репродуктивную функцию и эмбриотоксичность (мыши);
- дополнительные мероприятия по фармаконадзору **(эффективность и безопасность – реестр 2044 г.)**.



1. - П>Р
 - продолжающееся КИ 3 Фазы (окончательные результаты – 2028)
 - новый вариант лечения с уникальным механизмом; альтернативный вариант лечения, который будет доступен всем пациентам, с благоприятным профилем безопасности и эффективностью по сравнению с другими альтернативами, например, белантамаб, мафодотин и селинексор, а также с АВЕСМА и Carvikty – препаратами CAR-T, которые могут подходить не всем пациентам из-за СНЯ, длительности производства от лейкофереза до введения и ограничений доступности продукта. Предварительные данные также свидетельствуют о том, что ЛП приносит пользу пациентам, которые уже получали терапию антителами, нацеленными на ВСМА, или CAR-T.
 - многообещающий терапевтический вариант для пациентов с тяжелой формой множественной миеломы, который будет легко доступен всем пациентам и имеет благоприятный профиль безопасности и превосходящую эффективность по сравнению с другими готовыми альтернативами. Теклистамаб также предоставляет возможность для пациентов, которые не могут дождаться получения CAR-T-клеток или непригодны для этого метода терапии.
2. **ORF, 2016 PRIME, 2021 (3 PA)**
3. **КИ фазы 1/2. Небольшой размер выборки (N=165), без долгосрочной эффективности**



Неопределенность в отношении благоприятных последствий:

- оценка эффективности основывается на однокрупном исследовании без активного контроля, что создает ограничения в отношении интерпретации данных, в частности, в отношении предвзятости отбора и оценки времени до конечных точек события;
- эффективность теклистамаба в отношении редких подгрупп ММ неизвестна (из КИ были исключены пациенты с активным поражением ЦНС или с клиническими признаками менингеального поражения при ММ, с плазмоклеточным лейкозом). Низкий процент пациентов с тяжелыми признаками/симптомами ММ (например анемия, почечная недостаточность, гиперкальциемия) соответствует критериям включения/исключения из исследования, однако вызывает неопределенность в отношении обобщаемости результатов исследования для целевой популяции.

Неопределенность в отношении неблагоприятных последствий:

- однокрупное основное КИ без контрольной группы в популяции пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение, с многочисленными осложнениями, связанными с заболеванием, серьезно ограничивает возможность достоверной оценки профиля безопасности ЛП;
- несмотря на обновленные анализы, представленные в ходе оценки, ограниченная продолжительность лечения и последующего наблюдения по-прежнему затрудняют оценку долгосрочных эффектов лечения, которое, как предполагается, будет продолжаться до прогрессирования заболевания;
- общая численность пациентов в КИ остается ограниченной.



Качество:

Критерии приемлемости для активного вещества и спецификации готового продукта – рекомендации для развития программы качества.

Клинические исследования:

- растворимый ВСМА является периферийно доступным биомаркером тяжести болезни, который коррелирует с общим количеством нормальных и злокачественных плазматических клеток. Таким образом, ожидается снижение концентраций у респондентов и стабильные/повышенные концентрации у тех, кто не отвечает на терапию. Необходимы исследования, может ли исходный уровень растворимого ВСМА предсказывать эффективность лечения ЛП **(завершение – 2028)**;
- владелец разрешения на продажу должен представить первый периодический отчет об обновлении безопасности для данного продукта **в течение 6 месяцев после получения разрешения**;
- оценка эффективности и безопасности в продолжающихся КИ фаз 1/2 и рандомизированном КИ фазы 3 (теклистамаб в комбинации с даратумумабом и др. ЛП) **(промежуточные отчеты – 2023, 2024; завершение – 2028)**.



RegLec

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**