



Федеральное бюджетное учреждение  
«Государственный институт лекарственных средств  
и надлежащих практик»

**Эффективная система контроля  
качества доклинических  
исследований как один из ключевых  
рычагов управления рисками.**

Арина Игоревна Селезнева

Москва. 2019

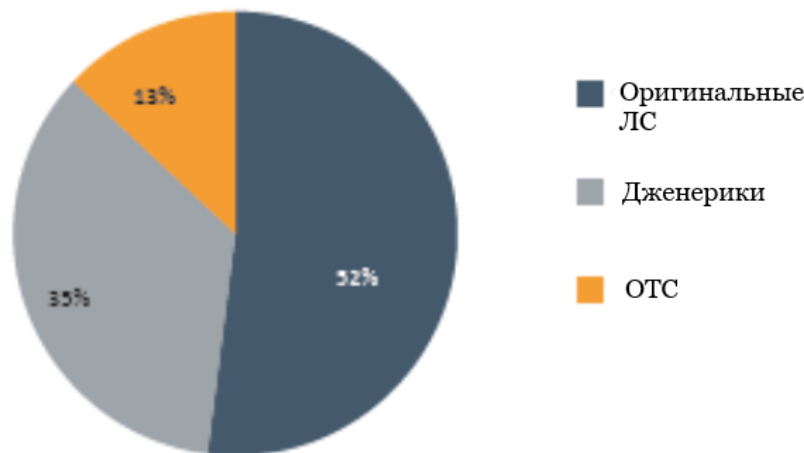
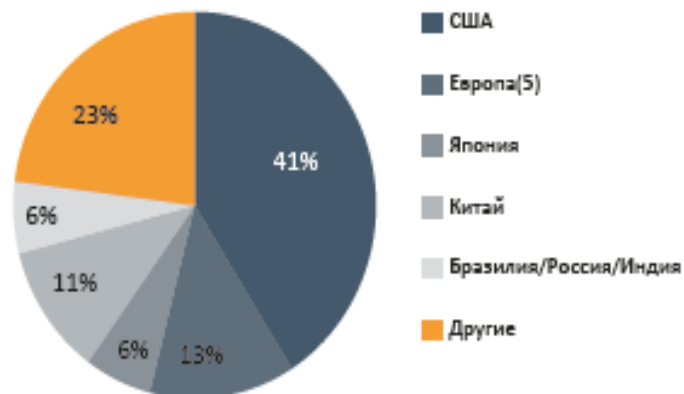


# Опасность недооценки роли доклинических исследований

1. Зачем нужны доклинические исследования?
2. Какие последствия неполных и некачественных ДКИ?
3. Для чего нужна эффективная система качества ДКИ?

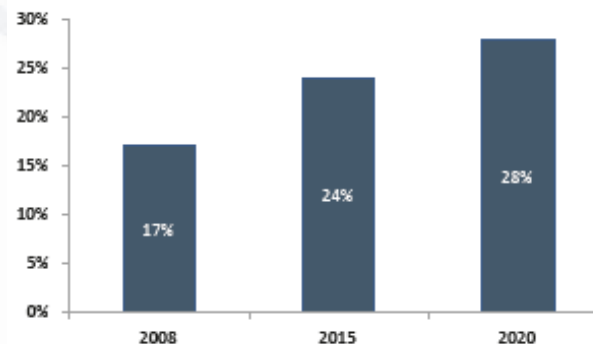


# Дженерики или инновации?



50-70 % продаж в мире приходится на оригинальные препараты.

СТРАНА	ЧИСЛО ФАРМКOMPАНИЙ В ТОП-50
США	18
Япония	8
Германия	4
Швейцария	3
Ирландия	3
Великобритания	2
Дания, Бельгия, Испания, Италия, Франция	по 1
Канада	1
Австралия	1
Израиль	1
Индия	1
ЮАР	1
Южная Корея	1

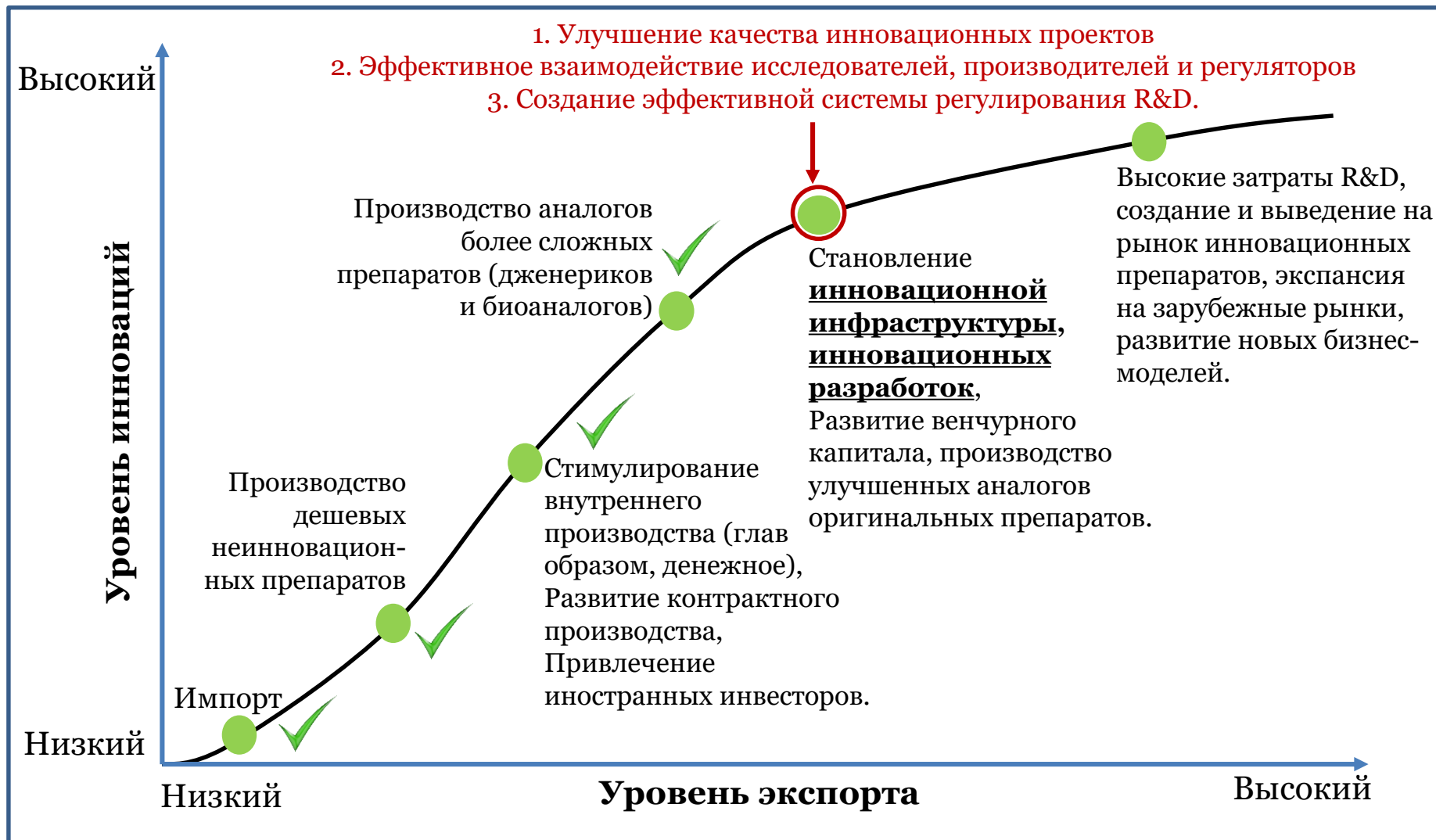


Биопрепараты один из самых быстрорастущих рынков. Среди аналогов увеличивается доля биопрепаратов.

По оценкам Frost & Sullivan в ближайшие 3 года патентной защиты лишатся биопрепараты с общим объемом продаж в 80 млрд. долл.

\* *Pharmaceutical Executive; Evaluate Pharma.*

# Эволюция фармацевтической отрасли по стадиям развития технологий.



\* Анализ Frost & Sullivan.



# Успехи отечественных производителей

4.04.19.

**Первый российский оригинальный препарат моноклональных антител для лечения псориаза.**

**Next-in-class.**

Время на разработку: 8 лет.

Компания с собственным R&D центром, высоким уровнем компетенций и международным сотрудничеством.

Ряд исследований проводили за рубежом.



# Процесс разработки инновационного препарата





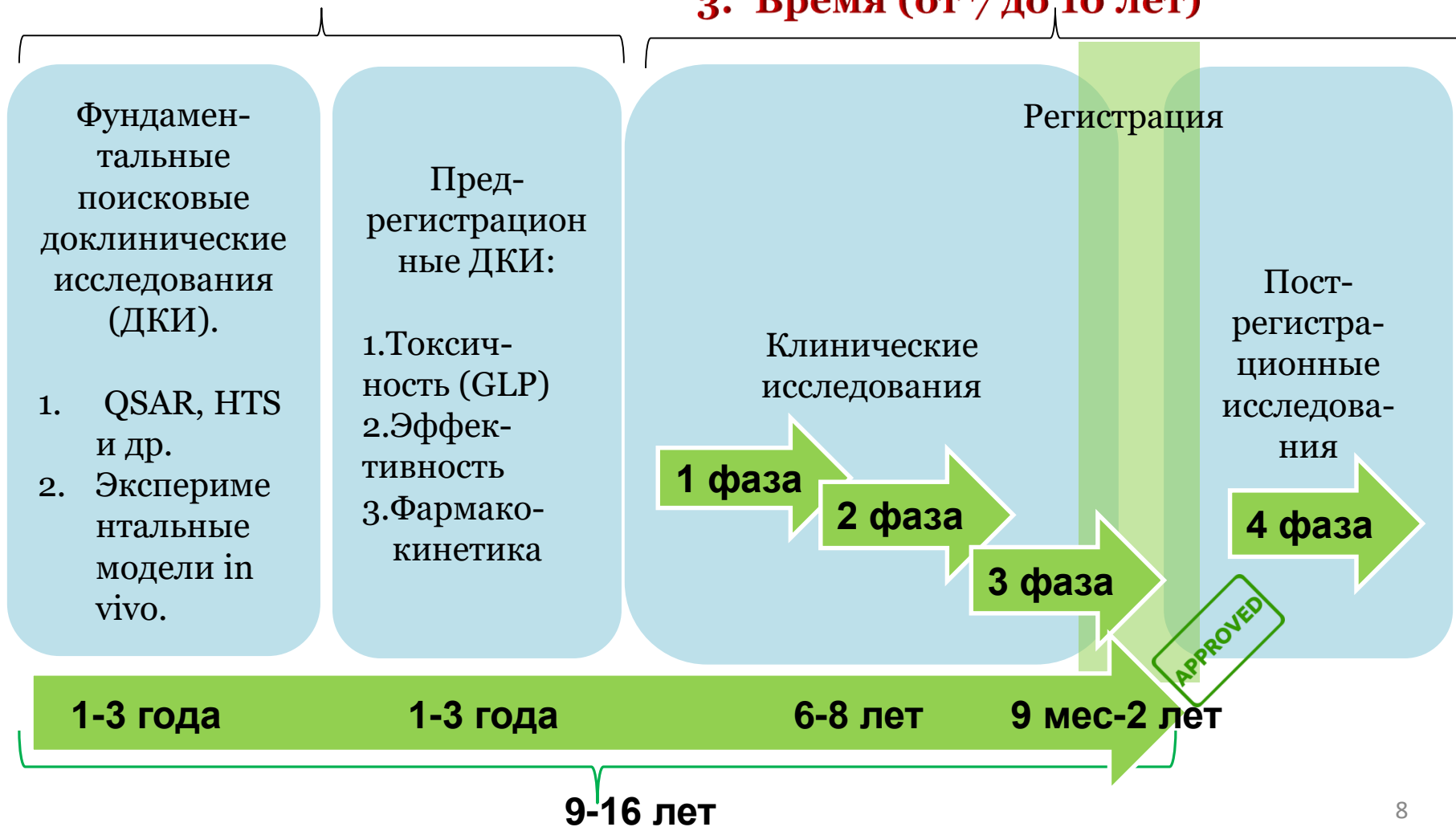
# Риски R&D

## Последствия рисков ДКИ

1. \$\$ (до 15 млн. руб.)
2. Время (от 2 до 6 лет)

## Последствия рисков КИ и далее

1. Здоровье и жизнь пациентов.
2. \$\$\$\$\$ (от 15 до 100 мл. руб)
3. Время (от 7 до 10 лет)







# Риски при переходе от ДКИ в КИ

Комментарии к проекту Протокола 1 фазы КИ , ИМП и Брошюре исследователя, полученным от CRO:

1. Неправильный расчет дозы для КИ. Отсутствие обоснования.
2. Отсутствует четкое понимание показаний к применению.
3. Отсутствует описание процедуры введения препарата (препарат должен вводиться внутривенно капельно, с фиксированной скоростью. Болюсное введение исключено).
4. Отсутствуют критерии нежелательных явлений.
5. Большинство регламентирующих документов, на которые стоят ссылки, устаревшие.
6. Список литературы на 50 % состоит из рекламных и студенческих сайтов (<https://magazinvitamin.ru/>, <http://www.healthway.com.ua/>, <http://www.studmedlib.ru/> итд.
7. Орфографические, стилистические ошибки, отсутствие форматирования.
8. Брошюра 400 стр. Представляет собой копирование полнотекстовых отчетов по доклиническим исследованиям без анализа, проработки доступной литературы и заключений. Отсутствует логика в последовательности разделов.



# Последствия неверного выбора вида животных в ДКИ и неправильного расчета доз



**TGN1412** (анти-CD28 антитела, суперагонист) - гуманизированное моноклональное антитело для лечения хронического В-клеточного лимфоцитарного лейкоза и ревматоидного артрита. Препарат разрабатывался компанией TeGenero Immuno Therapeutics. Исследование проводила CRO Parxel в госпитале Норсвик Парк (Лондон, Великобритания).

13 марта 2006 г здоровым добровольцам в рамках КИ фазы 1 был назначен препарат TGN1412 Дозирование проводилось всего 2 мин интервалом.

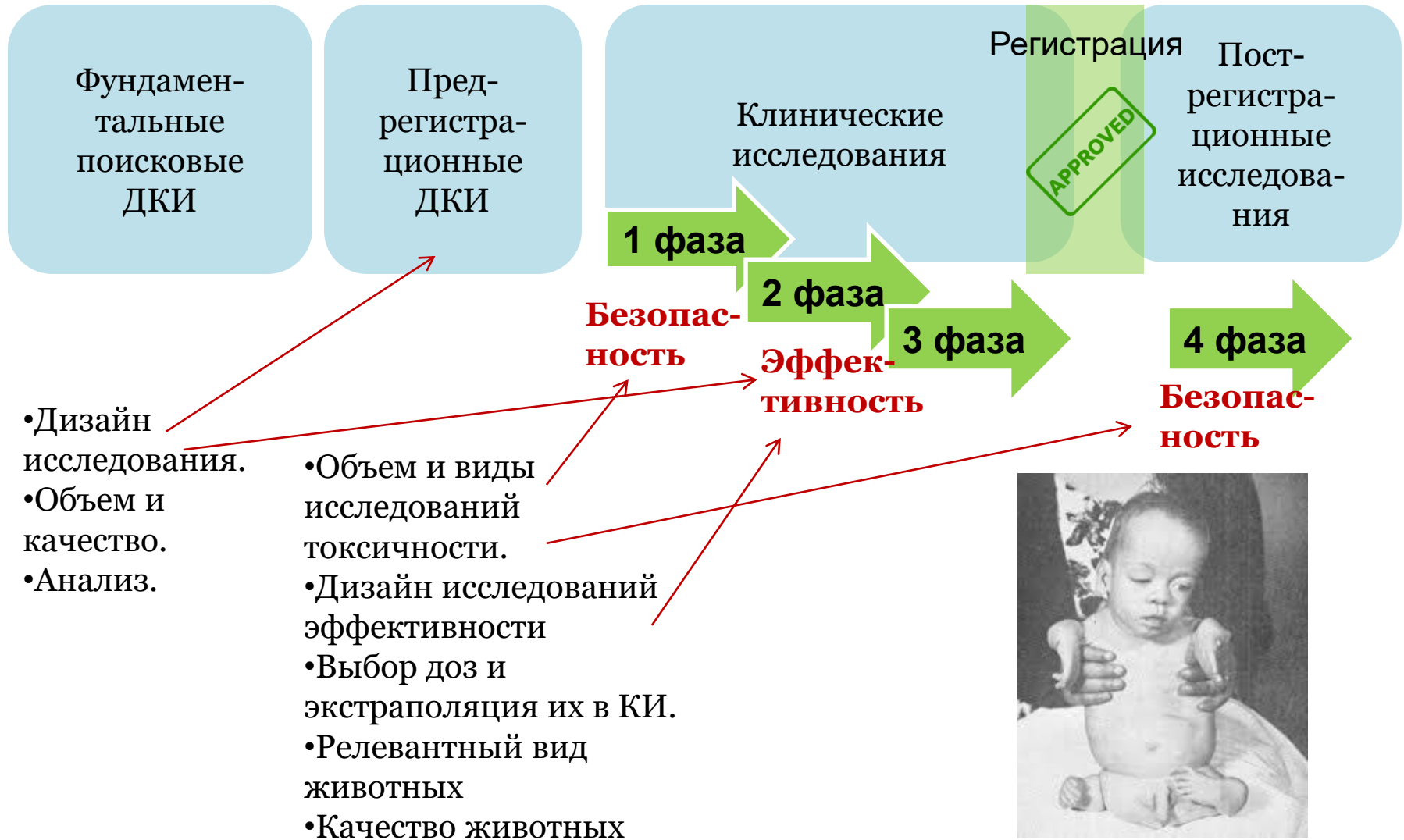
У 4/6 добровольцев развились синдром выброса цитокинов, полиорганная недостаточность, и некроз фаланг пальцев.

## Причины

- Использование в ДКИ обезьян, у которых нет эффекторных CD4+ клеток памяти – основной мишени препарата
- Высокая стартовая доза
- Практически одновременное введение препарата всем шестерым добровольцам



# Роль регулирования качества ДКИ



**Талидомидовая трагедия.  
1960 год.**

# Категории рисков

**Риск = Вероятность возникновения \* Тяжесть последствий**

		Последствия вреда		
		Низкая	Средняя	Высокая
Вероятность	Низкая	Незначительный риск	Незначительный риск	Серьезный риск
	Средняя	Незначительный риск	Серьезный риск	Неприемлемый риск
	Высокая	Серьезный риск	Неприемлемый риск	Неприемлемый риск



# Подход к управлению рисками ДКИ в одной из испытательных лабораторий

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНЫХ СОБЫТИЙ И ПРИЧИН ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Источник риска	Опасное событие	Возможные причины возникновения
Лабораторные животные	Болезнь/гибель лабораторных животных	Неадекватный выбор модели исследования
		Неправильный выбор животных для исследования (возраст, пол, масса)
		Ошибки рандомизации
Персонал	Болезнь/травмы персонала	Нарушение условий транспортировки
		Нарушение условий содержания
		Корм ненадлежащего качества
Оборудование, материалы и реагенты	Сбои в работе/поломка оборудования	Нарушение правил маркировки лабораторных животных
		Несоблюдение требований СОП
		Недостаточная квалификация персонала
Оборудование, материалы и реагенты	Получение непригодных данных	Несоблюдение требований СанПиН, действующих в организации
		Несоблюдение требований безопасности при работе в лабораториях в соответствии с уровнем биобезопасности
		Несоблюдение техники безопасности
Оборудование, материалы и реагенты	Непригодные реагенты	Устаревшее оборудование
		Использование оборудования не по назначению
		Неправильное техническое обслуживание/его отсутствие
Объект испытания/стандартный объект	Непригодный препарат	Неправильная эксплуатация/размещение оборудования
		Неповеренное оборудование (отсутствие свидетельств о поверке)
		Неправильная эксплуатация/размещение оборудования
Документирование	Ошибки в СОП	Неправильная маркировка
		Нарушение условий хранения
		Истеκший срок годности препарата
Документирование	Потеря данных, порча записей	Неидентифицируемый препарат
		Нарушение условий хранения препарата
		Неправильное приготовление
Документирование	Потеря данных, порча записей	Неактуальная внешняя документация
		Составление СОП некомпетентным сотрудником
		Несоблюдение требований к ведению и хранению записей



# Почему необходим взгляд на риски ДКИ с позиции рисков КИ?

№	Риски КИ, обусловленные ДКИ	Последствия риска на этапе КИ	Риски ДКИ	Категория риска
1	Отсутствие эффективности ЛС	Отзыв препарата со 2 фазы КИ.  Потеря времени (6-8 лет)  Финансовые потери от 50 млн руб.	Фальсификация данных  Некорректная статистика  Недостоверные результаты ДКИ в виду отсутствия «ослепления».  Недостаточная квалификация и опыт Неправильный выбор модели	Неприемлемый
2	Тяжелые токсические эффекты, непрогнозируемые тяжелые побочные эффекты	Смерть пациентов,  Инвалидизация или тяжелый урон здоровью,  Отдаленное влияние на потомство: мутации, онкологические заболевания итд.	Неверный выбор исследуемых доз в ДКИ и КИ  Недостаточный или избыточный объем исследований  Неверный выбор вида животных  Больные животные	Неприемлемый

**Сколько отечественных доклинических центров способны самостоятельно обеспечить глобальный подход к управлению рисками ДКИ (с позиций рисков в КИ)?**





# Качество лабораторных животных. Международный опыт.

Надзорный орган	Выполняемая функция
OLAW ( Office of Laboratory Animal Welfare)	Отслеживает исследования ЛС и МИ, осуществляемых с целью регистрации
USDA (United States Department of Agriculture)	Контролирует качество и благополучие животных «на месте»
AAALAC International (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)	Обеспечивает надлежащие условия для лабораторных животных в питомниках и вивариях.

**Directive 2010/63/EU** on the protection of **animals** used for scientific purposes

3R принципы: Refinement, Reduction, Replacement

**Требования и контроль качества и благополучию лабораторных животных в РФ?**



# Квалификация персонала. Международный опыт.

Категория	Описание	Необходимый опыт и обучение
A	Уход за лабораторными животными	1-4 лет опыта работы
B	Проведение экспериментов на животных	+ 40 ч курс обучения
C	Руководители экспериментов	Профильное образование + 80 ч курс FELASA
D	Специалисты по исследованиям на лабораторным животным	Высшее ветеринарное образование + ACLAM/ECLAM аккредитация

lab  
animal  
training



**Требования и контроль  
квалификации  
специалистов по ДКИ  
лекарств в РФ?**



## Регламентирующие документы и издания по ДКИ в РФ.

- 70 документов по ДКИ различного уровня (НПА РФ, ЕЭК, ГОСТ и др). Необходимо приведение данных документов в единую систему.
- Необходимы документы по здоровью и благополучию лабораторных животных.
- Необходимы справочные документы по лабораторным животным (показатели крови, анатомия физиология и др).
- Необходимы Руководства и методические пособия по доклиническим исследованиям.
- ...



## **Послание Федеральному собранию В.В. Путина от 20.02.19.**

За два года необходимо обновить нормативную базу контрольно-надзорной деятельности при участии делового сообщества.



# Работа с отделом надлежащих практик ФБУ «ГИЛС и НП». Направление GLP



\* AAALAC - Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International

\*\* FELASA - Federation of European Laboratory Animal Science Associations.





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ.**





Селезнева Арина Игоревна  
к.м.н., Заместитель начальника  
Управления по исследованиям и  
развитию ФБУ "ГИЛС и НП«

8-916-043-20-77

[arina\\_selezneva@mail.ru](mailto:arina_selezneva@mail.ru)

[selezneva@gilsinp.ru](mailto:selezneva@gilsinp.ru)





## Есть ли в России инновации?

- Около **200 НИИ** и **70 Испытательных центров** в РФ ведут разработки инновационных ЛС и предрегистрационные ДКИ.
- **80 % доклинических исследований** в рамках регистрации ЛС проводятся на базе **15% Испытательных центров**.
- В России существует **9 фармацевтических кластеров**, в которых более **200 организаций-участниц** и более **90 000 сотрудников**.
- Количество отечественных инновационных ЛС .... **менее 0,5 %** от всех инвестированных проектов за последние 10 лет.
- **>80 %** экспорта отечественных ЛС осуществляется в страны с более низким уровнем регулирования надлежащих практик , так как ДКИ, выполненные в РФ, не признаются в большинстве развитых стран.



# Качество литературных обзоров для дженериков

\*Енгальчева Г.Н. РегЛек - ЕАЭС 2019:

РегЛек – ЕАЭС



## Обзор научных работ: замечания, выявляемые при проведении экспертизы

- Указано на отсутствие сведений о препарате в доступных источниках (поисковые базы, ключевые слова не приведены)
- Не указаны базы данных, которые были использованы для поиска информации
- Отсутствуют ссылки на цитируемые источники
- Представлены несистематизированные данные
- Представлены противоречивые данные без их научного анализа
- Отсутствует информация об изучении отдельных видов токсичности
- Отсутствует список литературы
- Использована научно-популярная литература