

ДОКЛИНИКА БИСФОСФОНАТОВ

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, г. Минск

Согласно ВОЗ, остеопороз определяется как заболевание, при котором минеральная плотность кости (МПК), измеряемая в позвоночнике или шейке бедренной кости, уменьшается на 2,5 SD (среднеквадратическое отклонение) по сравнению со средним показателем молодых, здоровых людей или как имевший место перелом вследствие хрупкости костей, независимой от МПК. Выделяют первичный и вторичный остеопороз.

Первичный, или инволюционной, остеопороз развивается в результате чрезмерной возрастной потери костной ткани. Возраст и менопауза являются двумя основными факторами, определяющими остеопороза. Прекращение производства эстрогенов яичниками во время менопаузы приводит к ускоренной скорости потере костной массы у женщин.

Вторичный остеопороз развивается в результате иммобилизации, ряда эндокринных (гипертиреоз, гиперпаратиреоз), других заболеваний, приема ряда препаратов, особенно глюкокортикоидной и гормональной абляционной терапии у пациентов обоих полов.

Остеопороз является заболеванием скелета, для которого характерны снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов. Популяционные исследования, проведенные сотрудниками НИИ ревматологии РАМН, демонстрируют, что ОП страдают 33,8 % женщин и 26,9 % мужчин старше 50 лет, что сопровождается повышением количества выявленных низкоэнергетических переломов, в частности, поясничных позвонков, шейки бедра и ряда других локализаций.

За последние 20 лет расширились знания о молекулярно-биологических, генетических и других особенностях костного ремоделирования и патогенеза остеопороза. Это позволяет разрабатывать новые антиостеопоретические препараты. Так, за последние 10–15 лет существенно расширилась группа разрешенных для лечения остеопороза бисфосфонатов (БФ). Препараты группы БФ — средства с наиболее доказанной эффективностью, что подтверждается их включением в качестве средств первой линии в международные и национальные рекомендации и руководства.

Разработка и выведение на рынок нового лекарственного средства для лечения остеопороза из группы бисфосфонатов требует проведения полного объема доклинических и клинических исследований, выполненных в строгом соответствии с требованиями надлежащих лабораторной и клинической практики (GLP&GCP), основная цель которых состоит не только в доказательстве сопоставимой (в сравнении с имеющимися аналогами) эффективности и безопасности нового лекарственного средства, но и демонстрации наличия ряда клинических преимуществ (например, расширение целевых категорий пациентов, лучшая переносимость, оптимизация режима дозирования и т. д.), которые могли бы обосновать появление нового средства из класса бисфосфонатов.

Проведение доклинических исследований в странах с хорошо развитой системой регулирования обращения лекарственных средств строго регламентируется соответствующими нормативно-правовыми актами в части соблюдения процедуры и обязательного объема исследований (GLP или ТКП «Надлежащая клиническая практика» ТКП 125-2008 (02040) (Республика Беларусь), Module 3 and 4 of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use и т. д.). В соответствии с законодательством Республики Беларусь, для рассмотрения заявки о назначении I фазы клинических испытаний оригинального лекарственного средства необходимо представление в регуляторные органы регистрационного досье, содержащего всю документацию по вопросам качества производимого препарата (**Module 3. Quality**), документ о сертификации производства на соответствие с требованиями GMP, документ о сертификации исследовательской лаборатории на соответствие требованиям GLP, первичную документацию и отчеты о проведении доклинических исследований (**Module 4. Nonclinical Study Reports**) инновационного лекарственного средства в следующем объеме:

4.2.1. Фармакология

4.2.1.1. Первичная фармакодинамика

4.2.1.2. Вторичная фармакодинамика

4.2.1.3. Фармакология безопасности

4.2.1.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.2.1. Аналитические методы и отчеты об их валидации

4.2.2.2. Всасывание

4.2.2.3. Распределение

4.2.2.4. Метаболизм

4.2.2.5. Экскреция

- 4.2.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия (доклинические)
- 4.2.2.7. Другие фармакокинетические исследования
- 4.2.3. Токсикология
 - 4.2.3.1. Токсичность при введении однократной дозы
 - 4.2.3.2. Токсичность при введении повторных доз
 - 4.2.3.3. Генотоксичность в пробирке и в естественных условиях
 - 4.2.3.4. Канцерогенность
 - 4.2.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность для потомства
 - 4.2.3.6. Местная переносимость
 - 4.2.3.7. Другие исследования токсичности
 - 4.2.3.8. Другие исследования

Важным является то обстоятельство, что без получения положительного экспертного заключения по вопросам качества дальнейшее рассмотрение заявки отклоняется.

Анализ доклинических исследований инновационных лекарственных средств показывает, что, в отличие от стандартных токсикологических, фармакокинетических исследований, детально описанных в соответствующих протоколах и СОПах, выбор стратегии доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики целиком определяется разработчиками лекарственного средства, которая зависит от природы новой молекулы и предполагаемой областью ее терапевтического применения.

Для большинства инновационных бисфосфонатов материалы Модуля 4 включают следующие отчеты об изучении *первичной фармакодинамики in vitro* и *in vivo* в сравнении с соответствующей активностью препаратов данного класса.

1. Сравнительная характеристика степени угнетения фермента фанезилдифосфонат-синтазы, которая хорошо коррелирует с активностью бисфосфоната в отношении ингибирования резорбции кости.

2. Сравнительная характеристика дозозависимого увеличения продукции остеопротегерина ингибитора первичными остеобластами человека. Остеопротегерин представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Являясь «ловушкой» рецепторов, остеопротегерин ингибирует связывание RANK и RANK-лиганда, тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов.

3. Сравнительная характеристика угнетения остеокластогенеза в культивируемых клетках костного мозга мышей.

4. Сравнительное изучение влияния бисфосфоната на метаболизм кальция в костной ткани в двух моделях остеокласт-опосредованной резорбции кости.

Первая модель изучает торможение высвобождения кальция в культуральную среду из костей свода черепа мышей в ответ на стимулы, запускающие резорбцию костной ткани (в частности, 1,25-дигидроксивитамин D₃, паратиреоидный гормона (ПТГ), ПТГ-родственный пептид (PTHrP), рекомбинантный человеческий интерлейкин-1-β (IL-1β)).

5. Для золедроновой кислоты и возможных аналогов: изучение прямого угнетающего действия в отношении культивируемых клеток рака молочной, предстательной, поджелудочной железы, множественной миеломы и остеосаркомы.

Вторая модель позволяет рассчитать среднюю эффективную концентрацию (ED_{50}) каждого из изучаемых бисфосфонатов, способную нормализовать (снизить) концентрацию кальция в условиях витамина D3-стимулированной гиперкальциемии у паратиреоидэктомированных крыс.

Исследования вторичной фармакодинамики

Влияние на состояние костной ткани у **интактных животных** 2 видов должно продемонстрировать увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК) нормальных животных.

Дальнейший дизайн исследований по изучению сравнительного влияния тест- и референс-бисфосфонатного препарата на состояние костной ткани в условиях экспериментальной остеопении (-пороза) **определяется предполагаемой областью терапевтического применения инновационного продукта** (профилактика и/или лечение постменопаузального, вторичного или метастатического остеопороза или остеолитического). Принципиально унифицированным требованием регулирующих органов к подобного вида исследованиям является **перечень определяемых показателей**, характеризующих состояние метаболизма, минерального обмена и механических показателей костной ткани:

– **МПК** (минеральная плотность костной ткани), определяемая методом денситометрии;

– биохимические маркеры **резорбции** (в частности, содержание дезоксипиридинолина в моче) и **образования** костной ткани (в частности, содержание в крови щелочной фосфатазы и остеокальцина);

– **гистоморфологические** исследования трабекулярной и кортикальной кости;

– **гистоморфометрические** исследования;

– **биомеханическая прочность** костной ткани ребра, люмбальных позвонков, костей предплечья, бедра и шейки бедра;

– исследование **накопления препарата** в костной ткани.

При предполагаемых показаниях к применению новой молекулы бисфосфоната для **профилактики и лечения постменопаузального остеопороза** рекомендуется проведение сравнительных исследований на двух видах животных.

Исследования состояния минеральной плотности костной ткани у эстроген-дефицитных животных (модель постменопаузального остеопороза) должны быть выполнены с использованием от 4 до 6 дозировок в различных исследованиях, с продолжительностью от 12 до 16 недель.

У эстроген-дефицитных животных необходимо проведение исследований по двум основным дизайнам: применение бисфосфоната с целью **профилактики** (применение препарата начинается через сутки после овариэктомии) и **лечения** остеопороза (применение препарата начинается через 10 недель после овариэктомии).

При предполагаемым показаниях к применению нового продукта для **профилактики и лечения вторичного остеопороза** рекомендуется использовать модели иммобилизационного, глюкокортикоид-индуцированного и других моделей экспериментального вторичного остеопороза.

При предполагаемых показаниях к применению нового продукта для лечения и вторичной профилактики остеолитических очагов, индуцируемых опухолью,

рекомендуется использовать экспериментальные модели, близкие по патогенезу к соответствующей патологии человека, в частности, в экспериментальной практике широко применяется модели множественной миеломы у грызунов. В данных исследованиях необходимо дополнительно определять уровень лигандов и рецепторов протоонкогенов, индукторов/ингибиторов апоптоза, про- и противовоспалительных цитокинов, уменьшение площади очагов остеолиза, уменьшение количества метастазов в кости и т. д. Исследование бисфосфонатов с противоопухолевой активностью дополнительно может включать оценку их антиметастатического, антиноцицептивного и прямого противоопухолевого эффектов. Рекомендуемый дизайн исследований описан в соответствующих руководствах.

Во всех перечисленных экспериментальных подходах также используются два вида животных, сравнение активности тест- и референс-препаратов, рекомендуемый перечень изучаемых показателей (уровень эндогенного D3, кальция, маркеров воспаления и т. д.), которые, при необходимости получения важной дополнительной информации, могут быть расширены.

Особенности проведения исследований по *фармакологии безопасности*, с учетом изменения профиля безопасности и выявления при постмаркетинговом наблюдении новых побочных эффектов бисфосфонатов. Рекомендуется, кроме стандартной оценки сравнительного влияния нового продукта на состояние всех витальных органов и систем организма, дополнительно представить исследования, касающиеся состояния костной ткани челюстей (выявленная побочная реакция — остеонекроз челюсти); бедренной кости (выявлена побочная реакция — атипичный перелом бедра) и электрической активности изолированного предсердия (выявленная побочная реакция — фибрилляция предсердий).

Таким образом, вся представленная документация (первичные материалы, отчеты и копии опубликованных работ) по доклиническим исследованиям, включающая токсикологические с расчетом предполагаемой терапевтической дозы для I фазы клинических испытаний, фармакологические и исследования по безопасности, выполненные в соответствии с требованиями регуляторных органов ЕС и ЕАЭЖ, составляют минимально необходимый пакет документов для рассмотрения вопроса о возможности назначения I фазы клинических испытаний оригинального лекарственного средства класса бисфосфонатов.