

# МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА

**Иванов В.Б., Мосягин В.Д., Кудашева Э.Ю., Олефир Ю.В.,  
Меркулов В.А., Борисевич И.В., Бондарев В.П.**

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ,  
Москва, Россия*

**Резюме.** Проанализирован опыт Российской Федерации и ведущих зарубежных регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств по вопросам организации и проведения доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека. В рамках предложенной классификации препаратов иммуноглобулинов человека приведены актуальные сведения об их регистрации в Российской Федерации. Сформулированы методические подходы и основные научные принципы и критерии экспертной оценки доклинических и клинических исследований препаратов крови. Уточнены требования экспертного учреждения, предъявляемые в ходе экспертной оценки материалов доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов нормальных, специальных и специфических иммуноглобулинов человека при их регистрации и внесении изменений в регистрационное досье. Предложены программы доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов нормальных, специальных и специфических иммуноглобулинов человека, отвечающие требованиям российского законодательства, нормативным правовым актам в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, учитывающие рекомендации руководств Европейского агентства по лекарственным средствам.

*Ключевые слова:* препараты иммуноглобулинов человека, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, методические подходы, критерии оценки, регистрация, требования экспертного учреждения

---

## Адрес для переписки:

Иванов Вячеслав Борисович  
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ  
127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.  
Тел.: 8 (499) 241-89-24.  
E-mail: ivanov@expmed.ru

## Address for correspondence:

Ivanov Vyacheslav B.  
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products  
127051, Russian Federation, Moscow, Petrovsky blvd, 8, bldg. 2.  
Phone: 7 (499) 241-89-24.  
E-mail: ivanov@expmed.ru

---

## Образец цитирования:

В.Б. Иванов, В.Д. Мосягин, Э.Ю. Кудашева,  
Ю.В. Олефир, В.А. Меркулов, И.В. Борисевич,  
В.П. Бондарев «Методические подходы к экспертной  
оценке доклинических и клинических исследований  
препаратов иммуноглобулинов человека» // Медицинская  
иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 615–628.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-615-628  
© Иванов В.Б. и соавт., 2017

## For citation:

V.B. Ivanov, V.D. Mosyagin, E.Yu. Kudasheva,  
Yu.V. Olefir, V.A. Merkulov, I.V. Borisevitch, V.P. Bondarev  
“Methodological approaches to expert evaluation of preclinical  
and clinical trials of human immunoglobulin products”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2017, Vol. 19, no. 5, pp. 615–628.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-615-628  
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-615-628

# METHODOLOGICAL APPROACHES TO EXPERT EVALUATION OF PRECLINICAL AND CLINICAL TRIALS OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN PRODUCTS

Ivanov V.B., Mosyagin V.D., Kudasheva E.Yu., Olefir Yu.V.,  
Merkulov V.A., Borisevitch I.V., Bondarev V.P.

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** The article considers the experience of Russian and leading foreign regulatory agencies in organisation and conduction of preclinical and clinical trials of human immunoglobulin products. The authors suggest a classification of human immunoglobulins and provide updated information on authorization of these products in Russia. The article summarizes methodological approaches, basic scientific principles and criteria relating to expert evaluation of preclinical and clinical trials of blood products. The authors further define the expert body's requirements for data on preclinical and clinical trials of human normal immunoglobulins and human specific immunoglobulins for the prevention and/or treatment of infectious and non-infectious diseases which are submitted as part of applications for marketing authorization or marketing authorization variation. The article suggests programs of preclinical and clinical trials for human normal immunoglobulins and human specific immunoglobulins for the prevention and/or treatment of infectious and non-infectious diseases that are aligned with the Russian legislation and Eurasian Economic Union's regulations on medicines circulation, and have been elaborated with respect to the guidelines of the European Medicines Agency.

*Keywords:* human immunoglobulin products, preclinical trials, clinical trials, expert evaluation, methodological approaches, evaluation criteria, authorization, expert body's requirements

## Введение

Потребность в лекарственных препаратах (ЛП) иммуноглобулинов человека (ИГЧ) в нашей стране и за рубежом постоянно возрастает. ЛП ИГЧ входят в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП, применяются в различных областях практической медицины при первичных и вторичных иммунодефицитах, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Подходы к экспертной оценке качества, эффективности и безопасности ЛП, в том числе препаратов крови, периодически уточняются, что связано с внесением изменений в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [11] и выходом новых подзаконных нормативно-правовых документов [10, 12, 14]. Меняются и международные требования к организации и проведению доклинических (ДИ) и клинических исследований (КИ) ЛП крови в связи с выходом новых руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА). Различия требований регуляторов к объему ДИ и КИ препаратов крови создают

определенные сложности при экспертной оценке результатов исследований:

- для биологических ЛП, в том числе препаратов крови, в Российской Федерации с 01.01.2016 требуется предоставление результатов собственных ДИ в расширенном объеме и результатов собственных КИ, тогда как за рубежом объем доклинических токсикологических исследований сведен к минимуму при соответствии препаратов крови по качеству требованиям Европейской фармакопеи (ЕФ);

- различаются подходы к этапности проведения КИ отдельных групп препаратов крови. Например, для препаратов иммуноглобулинов человека нормальных (ИГЧН) за рубежом допускается начинать КИ с III фазы, в том числе у детей, что не допускается в Российской Федерации;

- имеются разночтения и с документами, регулирующими обращение ЛП в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС), предписывающими в качестве приоритетных использовать международные документы, регламентирующие требования к качеству, ДИ и КИ ЛП, в частности руководства ЕМА.

Не урегулирован вопрос о взаимозаменяемости ЛП ИГЧ, так как ДИ и КИ таких препаратов, прежде всего отечественных производителей, ранее не проводились или проводились в сокращенном объеме. Имеется необходимость в унификации инструкций по медицинскому применению (ИМП) ЛП ИГЧ.

Указанные обстоятельства требуют уточнения методических подходов к экспертной оценке программ доклинических и клинических исследований ЛП ИГЧ человека в Российской Федерации.

**Цель данной статьи** состоит в уточнении требований экспертного учреждения, которые предъявляются при экспертной оценке качества, ДИ и КИ препаратов ИГЧ при их регистрации и внесении изменений в регистрационное досье.

#### **Классификация препаратов иммуноглобулинов человека и сведения о регистрации**

С целью совершенствования системы экспертной оценки качества, эффективности и безопасности ЛП ИГЧ используется следующая их классификация.

Препараты иммуноглобулинов человека — группа иммунобиологических ЛП, представляющих собой иммунологически активную белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, преимущественно иммуноглобулинов класса G (IgG), несущую антительную активность различной специфичности [5].

Препараты ИГЧ подразделяют на иммуноглобулины нормальные, иммуноглобулины специфические, иммуноглобулины специального назначения:

- иммуноглобулины нормальные (для внутримышечного, подкожного, внутривенного введения, энтерального применения) применяют для заместительной терапии при первичных иммунодефицитах с нарушением продукции антител, заместительной терапии при вторичных иммунодефицитах, в качестве иммуномодулирующего средства и для специфической профилактики определенных бактериальных и вирусных инфекций;

- иммуноглобулины специфические (для внутримышечного, внутривенного введения) предназначены для профилактики и/или лечения конкретного инфекционного заболевания;

- иммуноглобулины специального назначения (для внутримышечного, внутривенного введения) применяют для лечения и/или профилактики неинфекционных заболеваний, например, аллергических заболеваний, резус-конфликта и др.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован 61 ЛП ИГЧ: иммуноглобулинов человека нормальных — 30 (для внутривенного введения — 18, из них 1 и для подкожных инфузий; для внутримышечного введения — 9; для энтерального введения — 3); иммуноглобулинов человека специфических — 23 (против клещевого энцефалита — 5, противостолбнячные — 2, противостафилококковые — 7, антирабические — 3; противооспенный — 1, антицитомегаловирусные — 2, против гепатита В — 3); иммуноглобулинов человека специального назначения — 8 (антирезусные — 7; противоаллергический — 1) [1].

Ежегодно регистрируются новые ЛП ИГЧ. Проводятся КИ с целью регистрации новых ИГЧН для подкожного введения [35]. Разрабатывается свечевая форма препарата ИГЧ для лечения хронических форм герпетической болезни [6].

#### **Элементы методологии оценки качества, эффективности и безопасности препаратов иммуноглобулинов человека**

В целях определения подходов к экспертной оценке ДИ и КИ ЛП ИГЧ нами проведен анализ документов Российской Федерации, Европейского союза (ЕС), США, других государств и международных организаций, определяющих требования к организации и проведению ДИ и КИ препаратов крови, при этом использованы действующие нормативные правовые акты и проекты таких актов, размещенные на интернет-сайтах соответствующих регуляторных органов.

При разработке подходов к экспертной оценке программ доклинического и клинического изучения новых ЛП ИГЧ следует учитывать следующие обстоятельства:

- методически недостаточно обеспечены такие элементы методологии экспертизы препаратов крови, как порядок организации и проведения ДИ и КИ непосредственно для каждой отдельной группы препаратов крови, стандартизация деятельности по рациональному медицинскому применению ЛП крови, система пострегистрационного мониторинга. Указанные причины делают целесообразным в данной ситуации изучение возможности использования опыта зарубежных регуляторов в этой области. При этом анализ регламентирующих документов, безусловно, должен сопоставляться с отечественной законодательной базой. Наиболее четко очерченными и понятными как для разработчиков, так и экспертов, являются требования европейского регулятора (ЕМА);

- в соответствии с требованиями Федерального закона № 429-ФЗ с 01.01.2016 при регистра-

ции биологических препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более 20 лет, необходимо представлять отчеты о результатах собственных доклинических (фармакодинамических, фармакокинетических, токсикологических) и собственных клинических (фармакокинетических, фармакодинамических, эффективности и безопасности, опыте пострегистрационного применения [при наличии]) исследований [9]. ДИ должны проводиться в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики [13]. Состав и показатели качества препарата при проведении КИ должны соответствовать таковым при проведении ДИ и конечному продукту, представляемому на регистрацию;

— ЛП ИГЧ в течение многих десятков лет производят по одинаковой технологии спиртового фракционирования, имеются обширные данные по их действию и возможным побочным эффектам. Поэтому полных токсикологических исследований (общетоксического и специфических видов токсичности) заявителями препаратов крови ранее не проводилось. Вопросы эффективности и безопасности в основном оценивались в процессе их КИ, а для ряда ЛП ИГЧ в Российской Федерации КИ ранее не проводились;

— для препаратов ИГЧ не удается в полном объеме достичь основной цели проведения токсикологических исследований, которая заключается в оценке безопасности и установления характера выраженности повреждающего действия лекарственных средств (ЛС) на организм экспериментальных животных, не удается определить токсическую или летальную дозу или зависимость «доза—эффект». Поэтому токсикологические исследования дают мало информации. Многократное введение препаратов крови человека вызывает иммунные реакции в организме животных на чужеродный человеческий белок, нарушает физиологические процессы и искажает картину действия ЛС на состояние животного [19]. Вместе с тем возможное наличие в препаратах крови человека фрагментов антител, технологических остатков, различных биологических факторов делает необходимым проведение доклинического исследования острой, субхронической токсичности, местнораздражающего действия и пирогенности;

— при проведении ДИ следует учитывать, что изучение фармакокинетики и фармакодинамики препаратов крови человека в гетерологичной системе имеет очень ограниченную информативность, так как не существует животных моделей,

достаточно адекватно воспроизводящих фармакокинетику ЛП в крови человека;

— изучение метаболизма для препаратов белковой природы не требуется, так как в организме они распадаются до аминокислот и не образуют активных метаболитов. Оно необходимо только для вспомогательных компонентов, не изученных соответствующим образом в ДИ.

В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и ЕМА требуют предоставление данных по токсикологии при изменении вспомогательных веществ в лекарственной форме, введении стадий химической инактивации вирусов, введении новых стабилизаторов в растворитель для лиофилизированных форм, а также в случае изменения технологии и состава лекарственной формы. Для вновь разработанных препаратов крови токсикологические исследования проводятся практически в полном объеме, исключая длительное повторное введение препарата [19].

При определении объема представления результатов собственных ДИ препаратов ИГЧ заявителям рекомендуется использовать подходы руководств по проведению экспертизы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [19, 20, 21, 22], документов ЕАЭС [8], руководств ЕМА.

Методология экспертизы препаратов ИГЧ должна представлять собой комплекс процедур, выполняемых в регламентированном порядке. Несомненно, фундаментом обеспечения качества, эффективности и безопасности препаратов ИГЧ является надлежащая организация процесса производства. Методы, выбранные для промышленного выделения активного компонента биологической фармацевтической субстанции, должны не только обеспечить получение ЛП крови требуемого профиля качества, но и гарантировать сохранение структуры, функции и биологической (специфической) активности его действующего вещества, обеспечивать специфическую и вирусную безопасность получаемых препаратов. Выбор вспомогательных веществ, стабилизаторов, вирусинактивирующих агентов должен быть обоснован, отсутствие консервантов и антибиотиков подтверждено.

Профиль ЛП ИГЧ должен быть не только безопасным, но и тщательно изученным и подтвержденным по химическим, физико-химическим, иммунохимическим показателям (прозрачности, цветности, pH, содержанию белка, фракционному составу, количественному определению классов иммуноглобулинов G, A, M, электрофо-

ретическому составу (однородности), механическим включениям (видимым и невидимым), извлекаемому объему, термостабильности, времени растворения, осмоляльности и др.). Желаемый терапевтический эффект должен быть спрогнозирован по результатам оценки специфической активности активного компонента. Методы, выбранные для подтверждения требуемого профиля качества, эффективности и безопасности должны быть научно обоснованы, объективны и адекватны, информативны и стандартизованы.

Выбранная форма выпуска ЛП ИГЧ, первичной и вторичной его упаковки должна обеспечивать сохранение требуемого профиля качества, эффективности в течение регламентированного срока годности и быть разрешена для упаковки ЛС при соответствующих способах их введения. Сохранность совокупности характеристик ЛП ИГЧ должна быть обоснована изучением их стабильности в течение предполагаемого срока годности.

Организация деятельности по проведению ДИ и КИ препаратов крови – следующий принципиальный элемент методологии экспертной оценки их качества, эффективности и безопасности.

При экспертной оценке результатов доклинических и клинических исследований ЛП ИГЧ используются следующие основные научные принципы:

- научной обоснованности, объективности, всесторонности и полноты исследований;
- комплексности экспертной оценки;
- законности заключения об эффективности и безопасности ЛП;
- полного изучения эффективности и безопасности ЛП на этапах ДИ и КИ;
- соответствия проведения ДИ и КИ правилам надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики [12, 13];
- учета при планировании и экспертной оценке протоколов и результатов ДИ и КИ рекомендаций международных организаций, ЕМА, FDA в части, не противоречащей законодательству Российской Федерации.

Критерии экспертной оценки результатов ДИ препаратов крови включают оценку научной обоснованности заявителем программы ДИ, оценку выбора экспериментальной модели исследования, оценку изучения фармакологических и фармакокинетических свойств ЛП, острой, субхронической (хронической) токсичности, мутагенности, канцерогенности, репродуктивной токсичности, раздражающего действия и других токсикологических исследований (аллерген-

ность, антигенность, иммунотоксичность, иммуногенность и др.), перечень и объем которых зависит и может изменяться в зависимости от вида препарата крови.

Критерии экспертной оценки КИ включают оценку результатов фармакокинетических и фармакодинамических исследований, полноты объема выполненных КИ с целью установления его фармакодинамических, иммунологических эффектов, механизма действия, профилактической эффективности, побочных действий, особенностей взаимодействия с другими ЛП, оценку соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП.

Стандартизация деятельности по рациональному медицинскому применению ЛП ИГЧ в форме типовых клинко-фармакологических статей (ТКФС) или типовых инструкций по применению, содержащих актуальную информацию о порядке их применения с учетом международного опыта, рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), руководств ЕМА и FDA – следующая важная составляющая методологии экспертной оценки качества, эффективности и безопасности таких препаратов. Заявители при составлении программы клинической разработки и ИМП ЛП должны руководствоваться содержанием ТКФС.

#### **Общие требования к программе доклинических исследований препаратов иммуноглобулинов человека**

Программа ДИ препаратов ИГЧ должна, как правило, включать изучение на адекватно выбранной экспериментальной модели при соответствующей лекарственной форме пути введения острой, субхронической токсичности, местно-раздражающего действия в патоморфологических исследованиях места введения препарата, пирогенности. В ходе токсикологических исследований проводят оценку влияния препарата на массу тела, потребление пищи и воды, ректальную температуру, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, функциональное состояние ЦНС, параметры функционального состояния почек, свертываемость крови, гематологические показатели, биохимические показатели крови, миелограмму, массовые коэффициенты внутренних органов и их гистологию.

Прочие ДИ специфической токсичности (репродуктивная токсичность, генотоксичность, канцерогенность, мутагенность) не являются обязательными, если в процессе производства не используются новые сорбенты, растворители,

стабилизаторы, требующие изучения по указанным показателям.

Качество препаратов ИГЧ должно соответствовать требованиям ОФС.1.8.1.0003.15 «Иммуноглобулины человека» [5].

В качестве препарата сравнения при ДИ может быть использован соответствующий препарат ИГЧ, зарегистрированный в Российской Федерации.

Для отдельных групп препаратов ИГЧ могут предъявляться дополнительные требования к программе ДИ, которые будут рассмотрены ниже вместе с особенностями проведения КИ.

#### **Особенности проведения доклинических и клинических исследований препаратов иммуноглобулинов человека нормальных**

Для препаратов ИГЧН для внутримышечного введения указанная выше программа ДИ является достаточной. Их качество должно дополнительно соответствовать требованиям ФС.3.3.2.0007.15 «Иммуноглобулин человека нормальный» [4].

В ИМП отечественных препаратов ИГЧН указаны следующие показания к применению: профилактика гепатита А, профилактика кори, профилактика и лечение гриппа, профилактика коклюша, профилактика менингококковой инфекции, профилактика полиомиелита, лечение гипо- и агаммаглобулинемии у детей, повышение резистентности организма в периоде реконвалесценции острых инфекционных заболеваний с затяжным течением и при хронических пневмониях. При этом перечень показаний в ИМП различных препаратов значительно различается и требует пересмотра. Результаты многочисленных КИ подтвердили неэффективность применения иммуноглобулина для профилактики и лечения гриппа, а также внутримышечного введения препаратов для заместительной терапии и иммуномодуляции [23, 34].

В США для ИГЧН для внутримышечного введения в качестве показаний к применению указаны: профилактика гепатита А, кори, краснухи, ветряной оспы (при отсутствии возможности применения специфического иммуноглобулина) [32].

В руководствах ЕМА отсутствуют требования о необходимости проведения КИ для препаратов ИГЧН для внутримышечного введения только по показанию «для профилактики гепатита А». Качество ЛП должно соответствовать требованиям ЕФ, а производство — требованиям GMP. Минимальное содержание антител в препарате должно составлять 100 МЕ/мл. Для других показаний к применению требуется проведение соб-

ственных КИ. Биологические и фармакокинетические данные недостаточны для подтверждения клинической эффективности [25, 28].

При регистрации в Российской Федерации в программу КИ препаратов ИГЧН для внутримышечного введения целесообразно включить открытое КИ I фазы на здоровых добровольцах с целью оценки переносимости и безопасности и КИ II-III фазы по всем показаниям, кроме «для профилактики гепатита А, кори», для которых проведение КИ не требуется. Содержание специфических антител к возбудителям инфекций по вновь регистрируемым показаниям должно быть указано в нормативной документации в качестве показателя контроля качества, а нормы обоснованы.

В качестве препарата сравнения при планировании КИ рекомендуется использовать препарат ИГЧН для внутримышечного введения, зарегистрированный в Российской Федерации.

Для препаратов ИГЧН для внутривенного введения программа ДИ включает дополнительные исследования.

Качество препаратов должно соответствовать требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации [3, 4, 5].

Изучение аллергенности может быть проведено путем оценки анафилактической активности в реакции активной кожной анафилаксии, методом накожных аппликаций и конъюнктивальной пробы. Для оценки тромбогенного потенциала используется тест венозного стаза на кроличьей модели Весслера.

Оценка функционального состояния Fc-фрагмента проводится, например, с помощью реакции коагуляции, которая основана на способности белка А стафилококка штамма Cowan I избирательно связываться с Fc-фрагментом IgG.

Руководства ЕМА [24, 29] требуют при регистрации препарата оценивать Fab- и Fc-функции (функциональная целостность) по способности фиксировать комплемент, опсонизации, фагоцитозу, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Подлинность препаратов ИГЧН для внутривенного введения должна быть подтверждена наличием только сывороточных белков крови человека; основная фракция IgG должна составлять не менее 95% от общего белка; содержание мономеров и димеров IgG должно быть не менее 90%, полимеров и агрегатов — не более 3%.

При определении специфической активности препаратов ИГЧН для внутривенного введения указывают количественное содержание противо-

бактериальных антител (минимум против одного возбудителя) и количественное содержание противовирусных антител (минимум против одного возбудителя).

Для оценки специфической безопасности обязательно определение следующих показателей качества: антикомплементарная активность; анти-А- и анти-В-геммагглютинины; анти-D-антитела.

При планировании проведения КИ по лечению аутоиммунных заболеваний в ДИ должна быть изучена иммуномодулирующая и противовоспалительная активность: способность ингибировать активность ауто-антител *in vitro*; на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний *in vivo* [29].

При оценке программы КИ препаратов ИГЧН для внутривенного введения эксперты используют подходы, изложенные в руководствах ЕМА [24, 29], с учетом требований законодательства Российской Федерации.

Препараты ИГЧН для внутривенного введения являются основными при лечении пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) с нарушенной продукцией антител, а также вторичными иммунодефицитами с тяжелыми и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности антибактериальной терапии, неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной или сывороточном уровне IgG менее 4 г/л. Эти показания к применению являются общепринятыми в мировой практике и должны быть отражены в ИМП данной группы препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации [2, 16, 24].

Применение препаратов ИГЧН для внутривенного введения в качестве иммуномодулирующего средства при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) у детей или у взрослых при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов, при синдроме Гийена—Барре, при болезни Кавасаки отражено в показаниях к применению не всех ЛП отечественных производителей, так как большинство из них ранее регистрировались без проведения собственных КИ. Кроме того, в настоящее время препараты ИГЧН для внутривенного введения используются как иммуномодуляторы для лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии и мультифокальной моторной невропатии [24].

Препараты ИГЧН для внутривенного введения в ряде случаев успешно применялись по не-

зарегистрированным показаниям (off-label) для лечения и других вторичных иммунодефицитов у пожилых пациентов, у недоношенных новорожденных детей, при неонатальном сепсисе, энтеровирусном менингоэнцефалите, ротавирусном энтероколите, цитомегаловирусном пневмоните при трансплантации солидных органов, токсическом шоке, псевдомембранозном колите [33].

В Российской Федерации в программу КИ препаратов ИГЧН для внутривенного введения на предрегистрационном этапе целесообразно включить открытое клиническое исследование I фазы на здоровых добровольцах с целью оценки переносимости и безопасности.

Далее рекомендуется провести клинические исследования III фазы. При разработке протоколов клинических исследований III фазы рекомендуется использовать подходы, указанные в руководстве ЕМА [29], с учетом требований законодательства Российской Федерации.

1) Открытое клиническое исследование III фазы у взрослых пациентов с ПИД в течение 12 месяцев с оценкой эффективности, безопасности, фармакокинетических параметров.

Рекомендуемой первичной конечной точкой при оценке эффективности является частота серьезных бактериальных инфекций (менее 1,0 инфекции/субъект/год): бактериемия или сепсис, бактериальный менингит, остеомиелит/септический артрит, бактериальные пневмонии, висцеральные абсцессы.

Рекомендуемыми вторичными конечными точками являются: фармакокинетические параметры (концентрация иммуноглобулинов через 5-6 инфузий препарата перед последующей инфузией в течение 6 месяцев, AUC,  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $V_d$ ,  $K_{el}$ ), частота всех других инфекций, количество и длительность применения антибиотиков, госпитализации, дней нетрудоспособности, повышения температуры тела.

2) Открытое клиническое исследование III фазы у детей с ПИД.

3) Открытое сравнительное (с историческим контролем по данным литературы) клиническое исследование III фазы у 30 взрослых пациентов с ИТП с длительностью заболевания более 12 месяцев и количеством тромбоцитов перед началом введения исследуемого препарата  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$ .

Рекомендуемой первичной конечной точкой эффективности является доля пациентов с уровнем тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  на 9-й день или ранее от первого введения препарата ИГЧН

для внутривенного введения по рекомендуемой схеме лечения ИТП.

Положительные результаты клинических исследований являются основанием для применения препаратов ИГЧН для внутривенного введения по указанным выше показаниям к применению.

Для других показаний (дерматомиозит, хроническая крапивница, миастения гравис и др.) требуются отдельные подтверждающие собственные клинические исследования [29].

Для препаратов ИГЧН для подкожного введения программа ДИ аналогична программе исследования ИГЧН для внутривенного введения, за исключением отсутствия необходимости изучения антикомплементарной активности.

Подкожный путь введения ЛП ИГЧН используется при лечении первичного гуморального иммунодефицита у взрослых и детей на основании проведенных КИ. Подкожные инфузии обычно выполняются еженедельно, тогда как внутривенные — каждые 3–4 недели. Переход к подкожным инфузиям осуществляется после предшествующих внутривенных инфузий, исходя из которых рассчитывается стартовая доза. Препараты ИГЧН для подкожного введения имеют ряд преимуществ по сравнению с препаратами ИГЧН для внутривенного введения: возможность самостоятельного введения на дому, при затрудненном венозном доступе, при развитии системных нежелательных явлений (головная боль, повышение температуры, озноб, миалгии), большая независимость, лучший контроль и улучшение качества жизни за счет терапии на дому, методика подкожного введения легко осваивается пациентами.

При регистрации новых отечественных препаратов ИГЧН для подкожного введения рекомендуется проведение КИ I фазы на здоровых добровольцах в целях установления безопасности и переносимости. В программу предрегистрационного клинического изучения препарата рекомендуется также включить открытое клиническое исследование III фазы у взрослых пациентов с ПИД в течение 12 месяцев с оценкой эффективности, безопасности, фармакокинетических параметров и открытое клиническое исследование III фазы у детей с ПИД. При разработке дизайна исследования, выборе первичных и вторичных конечных точек эффективности рекомендуется использовать подходы, изложенные в руководстве ЕМА [28].

При успешном завершении КИ препарат ИГЧН для подкожного введения может при-

меняться по следующим показаниям [25]: ПИД с нарушенной продукцией антител; гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с хроническим лимфоидным лейкозом при неэффективности профилактической антибактериальной терапии или наличии противопоказаний; гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с множественной миеломой; гипогаммаглобулинемия у пациентов перед и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Препараты ИГЧН для энтерального применения зарегистрированы только в Российской Федерации, для них отсутствуют отдельные отечественные и международные документы, регламентирующие программы ДИ и КИ, поэтому их разработка полностью входит в компетенцию заявителя с соблюдением общих требований к разработке ЛП.

#### **Особенности проведения доклинических и клинических исследований препаратов иммуноглобулинов человека специального назначения**

К программе клинической разработки препаратов противоаллергических иммуноглобулинов эксперты предъявляют такие же требования, как к ЛП ИГЧН в зависимости от пути введения. Эффективность и безопасность препарата должна быть изучена на профильных пациентах в сравнении с зарегистрированным в Российской Федерации аналогичным препаратом.

Препараты иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D). В Российской Федерации зарегистрированы 6 препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) для внутримышечного введения и 1 препарат для внутримышечного и внутривенного введения [1].

Активным компонентом препаратов является IgG, содержащий неполные анти-Rh<sub>0</sub>(D)-антитела, также могут присутствовать небольшие количества антител к другим антигенам групп крови. Иммуноглобулин человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) получают из плазмы крови резус-отрицательных доноров, намеренно иммунизированных резус-положительными эритроцитами группы 0, либо подвергшихся естественному воздействию резус-положительных эритроцитов.

Качество препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) должно отвечать требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации, предъявляемым к иммуноглобулинам человека [3, 5].



При оценке программ доклинических и клинических исследований эксперты используют требования руководств ЕМА [27, 30, 31].

Программа доклинических исследований включает общие требования к препаратам ИГЧ и ряд дополнительных.

Препараты иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) для внутривенного введения дополнительно подлежат испытаниям по показателям «Антикомплементарная активность» и «Анти-А-и анти-В-гемагглютинины».

Должны быть представлены следующие данные, относящиеся к фармакодинамике, терапевтической активности и профилю безопасности:

- *in vivo* анализ эффективности адресного разрушения резус-положительных эритроцитов с целью оценки сопоставимости препарата;
- содержание антител против различных Rh(D) эритроцитов (R1R1, R1R2, R2R2);
- *in vivo* и/или *in vitro* количественное определение анти-D-антител;
- определение подклассов IgG, в частности IgG1 и IgG3.

Содержание специфических антител должно быть указано в нормативной документации в качестве показателя контроля качества, а нормы обоснованы.

При регистрации в Российской Федерации в программу клинических исследований ЛП иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) целесообразно включить открытое клиническое исследование I фазы на здоровых добровольцах с целью оценки фармакокинетики, переносимости и безопасности и клинические исследования II-III фазы по вводимым показаниям в ИМП.

Рекомендованными ЕМА [30, 31] показаниями к применению препаратов иммуноглобулина человека антирезус Rh<sub>0</sub>(D) вне зависимости от пути введения являются:

1) Профилактика резус-положительной иммунизации резус-отрицательных женщин, не sensibilizированных к антигену Rho(D):

- дородовая профилактика;
- дородовая профилактика осложнений беременности: аборт или угрожающий аборт, внематочная беременность или пузырный занос, внутриутробная смерть плода, трансплацентарная трансфузия в результате дородового кровотечения, амниоцентеза, биопсии хориона, акушерских манипуляций, например, наружного акушерского поворота, инвазивного вмешательства, кордоцентеза, травмы брюшной полости или терапевтического внутриутробного вмешательства;
- послеродовая профилактика.

2) Лечение резус-отрицательных пациентов после переливания несовместимой резус-положительной крови или других препаратов, содержащих эритроциты.

Открытое клиническое исследование I фазы: фармакокинетические исследования разовой дозы следует проводить на 15 резус-отрицательных пациентах, после внутривенного и/или внутримышечного введения (в зависимости от предполагаемого способа введения). Должны быть изучены Cl, V<sub>d</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub> (α и β).

Клинические исследования II-III фазы проводятся, по крайней мере, на 200 не иммунизированных резус-отрицательных беременных женщинах с резус-положительным плодом. Должен быть изучен как дородовой, так и послеродовой период, в зависимости от обстоятельств и показаний к применению. Следует использовать принятый режим дозирования препарата путем предполагаемого способа введения. Забор крови осуществляют непосредственно перед введением препарата, через 72 ч и 3-6 мес. после терапии анти-D-иммуноглобулином. Следует контролировать количество анти-D-антител через 3 и 6 мес. после начала терапии [27].

Эффективность предотвращения резус-сенсibilизации должна быть подтверждена клиническими данными, показывающими эффективную профилактику резус-сенсibilизации у резус-отрицательных беременных женщин с резус-положительным плодом.

#### **Особенности проведения доклинических и клинических исследований препаратов иммуноглобулинов человека специфических**

Проведение фармацевтических и биологических исследований, ДИ и КИ специфических иммуноглобулинов должно проводиться с учетом особенностей, связанных как с природой их получения из плазмы крови человека, так и с особенностями их применения с целью до- и послеэкспозиционной профилактики инфекционного заболевания.

Специфические иммуноглобулины человека (СИГЧ) могут быть получены в производственном масштабе из плазмы крови специально вакцинированных добровольцев, находящихся под наблюдением. В качестве СИГЧ могут быть также использованы препараты из плазмы донорской крови, отобранной для производства препаратов нормального иммуноглобулина, с установленным стандартизированным количеством антител к антигену определенного возбудителя. По такой технологии получают СИГЧ против стафилококковой инфекции на станциях переливания крови.

Свойства препарата СИГЧ должны быть изучены перед ДИ и КИ. Качество препаратов СИГЧ должно соответствовать требованиям ОФС.1.8.1.0003.15 «Иммуноглобулины человека» [5].

До середины прошлого века пассивная иммунизация сыворотками, ИГЧН и СИГЧ была единственным способом предотвращения развития тяжелых инфекционных заболеваний. Дозировки СИГЧ для профилактики и лечения были установлены на основе ДИ и клинического применения в основном в шестидесятых годах прошлого века. В настоящее время СИГЧ по-прежнему остаются важным дополнительным средством профилактики инфекционных заболеваний.

Сведения о протективном эффекте антител, составляющих СИГЧ, и накопленный в мире опыт применения СИГЧ для лечения и профилактики различных форм инфекционных заболеваний и сепсиса противоречивы [15, 17, 18]. ВОЗ рекомендованы исключительно для профилактического применения в установленных дозировках СИГЧ только против гепатита В, бешенства и столбняка, как временное средство пассивного иммунитета при отсутствии передачи защитных антител от матери плоду, а также с целью снижения концентрации токсинов или возбудителей инфекции в месте повреждения при раневых инфекциях [36].

Программа ДИ СИГЧ соответствует общим требованиям к препаратам ИГЧН с учетом пути введения.

При разработке нового препарата, внесении изменений, существенным образом изменяющих технологический процесс или расширении рекомендаций по применению СИГЧ, целесообразно проведение КИ. В связи с единым источником получения, принятой технологией производства и охватом населения иммунизацией КИ СИГЧ имеют общие характерные особенности.

КИ I фазы проводят с целью изучения фармакокинетики нового препарата. При внутривенном введении в фармакокинетическом эксперименте строят фармакокинетическую кривую зависимости концентрации в плазме от времени после введения, оценивают  $T_{1/2}$ , AUC,  $V_d$  и  $K_{el}$ . При внесосудистом введении (внутримышечном или подкожном) дополнительно изучают параметры, характеризующие абсорбцию препарата ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC). Анализ антигенов и антител проводят валидованными методами. Допускается сравнение фармакокинетических данных с данными литературы, без использования

в клиническом исследовании препарата сравнения [26].

Результаты этих КИ общепризнанно принимают в качестве результатов исследований эффективности и считают распространяемыми на все этнические группы, женщин и детей, в том числе с учетом этических соображений. Одновременно результаты этих исследований служат для оценки реактогенности, переносимости и безопасности.

КИ с целью подбора оптимальных дозировок и кратности лечения, а также с целью оценки профилактической и/или лечебной эффективности препарата обычно не проводят. КИ II фазы проводят только при необходимости значительного отступления от доз, регламентированных международными организациями. Новые показания вводятся на основании собственных клинических исследований.

При наличии международных рекомендаций для определенных СПИГ, например, для иммуноглобулинов человека против гепатита В, их следует использовать при разработке программы КИ [26].

#### **Особые требования к регистрационному досье и план управления рисками**

При регистрации ЛП, полученного из крови, плазмы крови человека, в составе регистрационного досье должны быть представлены дополнительно [11]:

1) в разделе документации административного характера документ, содержащий информацию о субъектах обращения донорской крови и (или) ее компонентов, о том, где была осуществлена донация (крови и (или) плазмы крови), а также данные об инфекционных заболеваниях, передающихся парентеральным путем, информация о субъектах обращения донорской крови и (или) ее компонентов, в отношении которых осуществляется контроль донорской крови и (или) ее компонентов;

2) в разделе химической, фармацевтической и биологической документации:

а) критерии и способы отбора, транспортирования и хранения донорской крови и (или) ее компонентов;

б) результаты исследований отобранных донорской крови и (или) плазмы крови и пулов на наличие возбудителей инфекций, включая информацию об использованных методиках исследований и в случае исследования пулов плазмы крови результаты документального подтверждения (валидации) использованных методик;

в) технические характеристики упаковки для отбора донорской крови и (или) плазмы крови, включая информацию об использованных растворах антикоагулянтов.

При государственной регистрации препаратов ИГЧ заявитель обязан включить в раздел документации административного характера регистрационного досье, представляемого в форме общего технического документа, план управления рисками, содержащий подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с ЛП, включая оценку эффективности данных мероприятий [11].

План управления рисками может включать следующую информацию [7]:

- сводную информацию о безопасности ЛС;
- представление документов, содержащих результаты мониторинга безопасности ЛП 1 раз в 6 мес. в течение первых двух лет после выдачи регистрационного удостоверения, 1 раз в год в течение последующих двух лет, далее каждые 5 лет;
- мероприятия по предотвращению и снижению рисков;
- планы по проведению мероприятий по изучению эффективности и безопасности ЛП;
- факторы риска возникновения нежелательных реакций на ЛП;
- критерии эффективности мероприятий по снижению рисков;
- другие мероприятия.

При подтверждении государственной регистрации заявитель обязан представить результаты осуществления мероприятий в соответ-

ствии с планом управления рисками. Отсутствие или неполное представление указанной информации является основанием для отказа в проведении экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП.

## Заключение

Разработка и обоснование программы клинической разработки ЛП ИГЧ входит в компетенцию заявителя. В Российской Федерации практически отсутствуют специальные руководства и регламентирующие документы по планированию программ доклинического и клинического изучения новых препаратов ИГЧ и оценок их результатов. Указанные причины делают целесообразным в данной ситуации заимствование опыта зарубежных регуляторов в этой области. При этом анализ регламентирующих документов должен сопоставляться с отечественной законодательной базой. Наиболее четко очерченными и понятными как для разработчиков, так и экспертов, оценивающих результаты, являются требования европейского регулятора (ЕМА). Кроме того, документы ЕМА легли в основу разработанных нормативных правовых актов в сфере обращения ЛС в рамках ЕАЭС.

Выполнение данных рекомендаций при планировании и проведении ДИ и КИ, а также при разработке ИМП ЛП ИГЧ, в частности показаний к применению, позволит экспертам не только объективно оценить представленные материалы при регистрации ЛП в Российской Федерации, но и в дальнейшем заявителям препарата пройти процедуру взаимного признания в ЕАЭС.

## Список литературы / References

1. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 17.04.2017). [State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, accessed 17.04.2017].
2. Иванов В., Мосягин В., Вдовиченко М., Кудашева Э., Бондарев В., Борисевич И. Иммуноглобулин человека нормальный: эффективность и безопасность применения // Врач, 2015. № 11. С. 17-20. [Ivanov V., Mosyagin V., Vdovichenko M., Kudasheva E., Bondarev V., Borisevich I. Human normal immunoglobulin drugs: issues of efficiency and safety of medical use. *Vrach = The Doctor*, 2015, no. 11, pp. 17-20. (In Russ.)]
3. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: ФС.3.3.2.0008.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. III. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3\\_html/HTML/#1244](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/#1244) (дата обращения: 17.04.2017). [Human normal immunoglobulin for intravenous administration: FS.3.3.2.0008.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition, Vol. III. Available from: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3\\_html/HTML/#1244](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/#1244), accessed 17.04.2017].
4. Иммуноглобулин человека нормальный: ФС.3.3.2.0007.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. III. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3\\_html/HTML/#1238](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/#1238) (дата обращения: 17.04.2017). [Human normal immunoglobulin: FS.3.3.2.0007.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition, Vol. III. Available from: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3\\_html/HTML/#1238](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/#1238), accessed 17.04.2017].

5. Иммуноглобулины человека: ОФС.1.8.1.0003.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. II. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2\\_html/HTML/#880](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2_html/HTML/#880) (дата обращения: 17.04.2017). [Human immunoglobulins: OFS.1.8.1.0003.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition, Vol. II. Available from: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2\\_html/HTML/#880](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2_html/HTML/#880), accessed 17.04.2017].
6. Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М., Мордвинцева Э.Ю., Баринский И.Ф. Разработка свечевой формы препарата иммуноглобулинов человека с высокими титрами антител к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов для лечения хронических форм герпетической болезни // Вопросы вирусологии, 2017. Т. 62, № 3. С. 36-41. [Lazarenko A.A., Alimbarova L.M., Mordvintseva E.Yu., Barinsky I.F. Development of the suppository form of human immunoglobulin preparation with high titers of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 for the treatment of chronic forms of herpetic disease. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2017, Vol. 62, no. 3, pp. 36-41. (In Russ.)]
7. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Сакаева И.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К., Ефремова Т.А. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском Союзе // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2013. № 3. С. 45-48. [Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Sakaeva I.V., Lepakhin V.K., Romanov B.K., Yefremova T.A. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product*, 2013, no. 3, pp. 45-48. (In Russ.)]
8. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Т. 2. Разработка и проведение исследований лекарственных средств. М.: Ремедиум, 2017. 308 с. [Regulations on medicines circulation within the Eurasian Economic Union. Vol. 2. Development and testing of medicines]. Moscow: Remedium, 2017. 308 p.
9. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_172505/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505/) (дата обращения: 17.04.2017). [On amendment of the Federal Law "On circulation of medicines": Federal Law No. 429-FZ of 22.12.2014. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_172505/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505/), accessed 17.04.2017].
10. О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения: постановление Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 № 1154. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_188118/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188118/) (дата обращения: 17.04.2017). [On the procedure of determination of medicines interchangeability: Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1154 of 28.10.2015. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_188118/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188118/), accessed 17.04.2017].
11. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения: 17.04.2017). [On circulation of medicines: Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/), accessed 17.04.2017].
12. Об утверждении правил надлежащей клинической практики: приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203764/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764/) (дата обращения: 17.04.2017). [On adoption of the Good Clinical Practice standard: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 200n of 01.04.2016. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203764/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764/), accessed 17.04.2017].
13. Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203348/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/) (дата обращения: 17.04.2017). [On adoption of the Good Laboratory Practice standard: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n of 01.04.2016. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203348/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/), accessed 17.04.2017].
14. Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов: приказ Минздрава России от 21.09.2016 № 724н. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_205739/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205739/) (дата обращения: 17.04.2017). [On adoption of the requirements for the patient information leaflet: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 724n of 21.09.2016. Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_205739/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205739/), accessed 17.04.2017].
15. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Воробьева М.С., Саркисян К.А., Рукавишников А.В., Бондарев В.П., Шевцов В.А. Опыт изучения экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита специфическим иммуноглобулином человека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. № 8-2. С. 162-170. [Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Vorobieva M.S., Sarkisyan K.A., Rukavishnikov A.V., Bondarev V.P., Shevtsov V.A. Evaluation of extra prophylaxy and treatment of tick-borne encephalitis by human specific immunoglobulin. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2016, no. 8-2, pp. 162-170. (In Russ.)]

16. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Мосягин В.Д., Вдовиченко М.В., Иванов В.Б., Кудашева Э.Ю., Бондарев В.П., Борисевич И.В. Препараты иммуноглобулина человека нормального: эволюция взглядов на показания к применению // Фарматека, 2015. № 20 (313). С. 32-37. [Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Mosyagin V.D., Vdovichenko M.V., Ivanov V.B., Kudasheva E.Yu., Bondarev V.P., Borisevich I.V. Human normal immunoglobulin drugs: the evolution of views on therapeutic indications. *Farmateka = Pharmateka*, 2015, no. 20 (313), pp. 32-37. (In Russ.)]
17. Перекрест В.В., Мовсесянц А.А., Мухачева А.В., Шевцов В.А., Шведов Д.В., Борисевич И.В. Препараты для специфической профилактики натуральной оспы, зарегистрированные в Российской Федерации // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2013. № 2 (46). С. 4-13. [Perekrest V.V., Movsesyants A.A., Mukhacheva A.V., Shevtsov V.A., Shvedov D.V., Borisevich I.V. Preparations for the specific prophylaxis of smallpox approved in the Russian Federation. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = Biopreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*, 2013, no. 2 (46), pp. 4-13. (In Russ.)]
18. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08. URL: [http://www.centrsolo.ru/userfiles/editor/files/Norm\\_dokumenti/S\\_P\\_3.1.3.2352-08%20.pdf](http://www.centrsolo.ru/userfiles/editor/files/Norm_dokumenti/S_P_3.1.3.2352-08%20.pdf) (дата обращения: 17.04.2017). [Prevention of tick-borne viral encephalitis: Sanitary and Epidemiological Requirements SP 3.1.3.2352-08. Available from: [http://www.centrsolo.ru/userfiles/editor/files/Norm\\_dokumenti/S\\_P\\_3.1.3.2352-08%20.pdf](http://www.centrsolo.ru/userfiles/editor/files/Norm_dokumenti/S_P_3.1.3.2352-08%20.pdf), accessed 17.04.2017].
19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К., 2013. 536 с. [Guideline on the conduct of non-clinical trials of medicines (immunobiological medicines). P. 2]. Moscow: Grif i K., 2013. 536 p.
20. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К., 2013. 328 с. [Guideline on expert evaluation of medicines. Vol. I]. Moscow: Grif i K., 2013. 328 p.
21. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Гриф и К., 2014. 344 с. [Guideline on expert evaluation of medicines. Vol. III]. Moscow: Grif i K., 2014. 344 p.
22. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Гриф и К., 2014. 172 с. [Guideline on expert evaluation of medicines. Vol. IV]. Moscow: Grif i K., 2014. 172 p.
23. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: Memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bulletin WHO*, 1982, Vol. 60, no. 1, pp. 43-47.
24. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg): EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/12/WC500219036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219036.pdf) (Accessed 04.05.2017).
25. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration: EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 Rev. 1. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184870.pdf) (Accessed 17.04.2017).
26. Guideline on the clinical investigation of hepatitis B immunoglobulins: EMA/CHMP/BPWP/585257/2009. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/07/WC500190207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190207.pdf) (Accessed 17.04.2017).
27. Guideline on the clinical investigation of human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use: EMA/CPMP/BPWG/575/99, rev. 1]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003334.pdf) (Accessed 06.02.2017).
28. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg): EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 Rev. 1 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/07/WC500190211.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf) (Accessed 17.04.2017).
29. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg): EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 Rev. 3. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/12/WC500219039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219039.pdf) (Accessed 04.05.2017).
30. Guideline on the core SmPC for human Anti-D immunoglobulin for intramuscular use: EMA/CHMP/BPWP/29205/2005 Rev. 2 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/09/WC500213199.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/09/WC500213199.pdf) (Accessed 17.04.2017).
31. Guideline on the core SmPC for human Anti-D immunoglobulin for intravenous use: EMA/CHMP/BPWP/319619/2005 Rev. 2 URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/09/WC500213200.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/09/WC500213200.pdf) (Accessed 17.04.2017).
32. Immune Globulin (Human). URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM371376.pdf> (Accessed 17.04.2017).
33. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J., Chinn I.K., Dorsey M., El-Gamal Y., Harville T.O., Hossny E., Mazer B., Nelson R., Secord E., Jordan S.C., Stiehm E.R., Vo A.A., Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139, no. 3, pp. 1-46.

34. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. WHO Techn. Rep. Ser., 2007, no. 941. URL: <http://www.gmpua.com/Process/Blood/TRS941Annex4blood.pdf> (Accessed 17.04.2017).

35. Study of Octanorm subcutaneous IG in patients with PID. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01888484?term=octanorm&rank=1> (Accessed 17.04.2017).

36. WHO. Immunization, vaccines and biologicals: vaccine position papers. URL: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/> (Accessed 17.04.2017).

---

**Авторы:**

**Иванов В.Б.** — д.м.н., профессор, заместитель начальника управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Мосягин В.Д.** — д.м.н., профессор, начальник управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Кудашева Э.Ю.** — к.м.н., начальник лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Олефир Ю.В.** — д.м.н., старший научный сотрудник, генеральный директор ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Меркулов В.А.** — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Борисевич И.В.** — д.м.н., профессор, директор Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Бондарев В.П.** — д.м.н., профессор, директор Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

---

**Authors:**

**Ivanov V.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Head, Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and Other Immunomodulators, Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Mosyagin V.D.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and Other Immunomodulators, Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Kudasheva E.Yu.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Immunoglobulins and Blood Products of the Testing, Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Olefir Yu.V.**, PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Director-General, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Merkulov V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director-General for Medicinal Products' Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Borisevitch I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Bondarev V.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 09.06.2017  
Принята к печати 21.06.2017

---

Received 09.06.2017  
Accepted 21.06.2017